FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1897 — # THÈSE — N° 177

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 17 Février 1897

PAR

Paul LABESSE

Né à LAMOTTE-BEUVRON (Loir-et-Cher)

LE 3 OCTOBRE 1861

DU GLYCÉROPHOSPHATE DE CHAUX

ET DE

LA NOIX DE KOLA

ÉTUDE DE PHARMACOLOGIE, MATIÈRE MÉDICALE ET THÉRAPEUTIQUE

Président : M. POUCHET, Professeur.

Juges : MM. FOURNIER, Professeur.
THOINOT, WURTZ, Agrégés.

PARIS

A. MALOINE, ÉDITEUR

21, PLACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 21

1897

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1897 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 17 Février 1897

PAR

Paul LABESSE

Né à LAMOTTE-BEUVRON (Loir-et-Cher)

LE 3 OCTOBRE 1861

DU GLYCÉROPHOSPHATE DE CHAUX

ET DE

LA NOIX DE KOLA

Étude de Pharmacologie, Matière médicale et Thérapeutique

Président : M. POUCHET, Professeur.

Juges : MM. FOURNIER, Professeur.
THOINOT, WURTZ, Agrégés.

PARIS

A. MALOINE, ÉDITEUR

21, PLACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 21

1897

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL.
Professeurs	MM.
Anatomie.	FARABEUF.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale .	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	N.
Pathologie et thérapeutique générales .	BOUCHARD.
Pathologie médicale	N. DEBOVE.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils	TERRIER.
Pharmacologie et matière médicale . .	POUCHET.
Thérapeutique	LANDOUZY.
Hygiène	PROUST.
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LABOULBENE.
Pathologie comparée et expérimentale .	N.
Clinique médicale	DIEULAFOY. POTAIN. JACCOUD. HAYEM.
Clinique des maladies des enfants. . .	GRANCHER.
Clinique des maladies syphilitiques . .	FOURNIER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies nerveuses . . .	RAYMOND.
Clinique chirurgicale.	BERGER. DUPLAY. LE DENTU. TILLAUX.
Clinique ophtalmologique.	PANAS.
Clinique des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchements	TARNIER. PINARD.

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GAUCHER.	MARIE.	SEBILEAU.
ALBARRAN.	GILBERT.	MENETRIER.	THIERY.
ANDRE.	GILLES DE LA TOURETTE	NELATON.	THOINOT.
BAR.	GLEY.	NETTER.	TUFFIER.
BONNAIRE.	HARTMANN.	POIRIER, chef des travaux anatomiques.	VARNIER.
BROCA.	HEIM	RETTERER.	WALTHER.
CHANTEMESSE.	LEJARS.	RICARD.	WEIS.
CHARRIN.	LETULLE.	ROGER.	WIDAL.
CHASSEVANT	MARFAN.		WURTZ.
DELBET.			

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPIN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON BEAU-FRÈRE
Le Docteur Charles PARDESSUS

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE
DE PHARMACIE DE PARIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR VIRON
Pharmacien en Chef de l'Hospice de la Salpêtrière

A MONSIEUR BÉHAL
Professeur agrégé à l'Ecole Supérieure de Pharmacie
Pharmacien en Chef de l'Hôpital Ricord

Témoignage de reconnaissante et dévouée amitié

A MONSIEUR ALEXIS JULIEN
Professeur Libre d'Anatomie

Sincères remerciements de ses excellentes leçons

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEGENDRE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR DE BEURMANN

Médecin des Hôpitaux de Paris

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FEILLÉ

Professeur de Clinique Médicale à l'Ecole dé Médecine d'Angers
Médecin de l'Hotel-Dieu d'Angers
Officier de l'Instruction Publique

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JOFFROY

Médecin de l'Asile Sainte-Anne
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TARNIER

Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR POUCHET

Professeur de Pharmacologie et de Matière médicale
Chevalier de la Légion d'Honneur

INTRODUCTION

I. — De la thérapeutique en général

Les progrès de la Physiologie, de l'Histologie et de la Chimie biologique ont entièrement modifié la thérapeutique et ce n'est pas sans un profond étonnement que les thérapeutes modernes voient mentionnées dans la pharmacopée du moyen-âge des substances dont l'action ne pouvait être que suggestive.

L'imagination des malades se trouvait frappée par leur étrangeté même.

Le foie, le sang, les priapes des divers animaux, les bézoards (concrétions calculeuses qui se forment dans l'estomac, l'intestin et les voies urinaires des quadrupèdes) auxquels on attribuait des propriétés toniques, les lombrics, le crâne humain, les dépouilles de crapauds et de serpents, les excréments de chiens (Album grœcum), plus récemment encore l'huile de petits chiens, le frai de grenouille figuraient dans l'arsenal des anciens apothicaires.

La plupart de ces substances étaient employées par une sorte d'homœopathie de forme, de couleur, d'odeur, de provenance appelée *Signature*.

Les poumons des animaux devaient guérir les affections de l'appareil respiratoire ; les taches blanches des feuilles de la pulmonaire ressemblant à des tubercules possédaient la même vertu.

Le crâne humain combattait l'épilepsie ; la couleur jaune rougeâtre de la carotte et de la garance indiquait naturellement l'emploi de ces végétaux dans les diverses variétés d'ictère. L'odeur repoussante du Chenopodium vulvaria lui valait des propriétés antihystériques. L'Echium vulgare, ou vipérine, tachetée comme la

vipère, était prescrite contre les morsures de serpents ; la forme des bulbes d'orchis valait au salep [1] une grande réputation comme aphrodisiaque ; de nos jours encore, les Hindous et les Mahométans attribuent à l'orchis des vertus extravagantes comme stimulant des fonctions génésiques.

En écrivant cette dernière phrase il est difficile à la pensée de ne pas faire un rapprochement entre l'ancienne doctrine, dite des signatures, et une méthode thérapeutique moderne dont nous aurons l'occasion de parler dans ce travail à propos des glycéro-phosphates, méthode qui eut son heure de succès et qui fit faire à la thérapeutique en général un progrès considérable.

Du reste ne doit-on pas avoir en thérapeutique la largeur d'idées qui caractérise les Leçons de Pathogénie appliquée de M. le Docteur Charrin : « Pathogénique, physiologique, naturiste, symptomatique, empirique, expectante, etc., toutes les thérapeutiques ont du bon, dit M. le Docteur Charrin, pourvu qu'elles vous permettent de guérir, ou tout au moins de consoler, de soulager, de retarder le terme fatal. »

Quoiqu'il en soit, ce n'est guère qu'au commencement de ce siècle, grâce aux travaux des Bichat, des Trousseau, des Béclard, des Bouchardat, que nous voyons apparaître un peu d'ordre dans la pharmaco-thérapie et dans la classification des substances médicatrices, d'après leur action sur les différents tissus, les organes ou les fonctions.

II. — De la médication reconstituante en particulier

Pour bien comprendre le rôle de la médication reconstituante, il faut remonter à la définition même de la

(1) Le mot salep, si l'on s'en rapporte à Flückiger et Hanbury, est le nom arabe du renard ; la drogue était nommée dans cette langue Khus yatu's salab, c'est-à-dire testicule de renard.

nutrition qui est caractérisée, dit Ch. Robin, par le double mouvement de combinaison (*assimilation*) et de décombinaison (*désassimilation*) que présente d'une manière continue et sans se détruire toute substance organisée placée dans des conditions ou milieux convenables.

C'est la définition de la vie elle-même, je pourrais ajouter du fonctionnement de la cellule.

La santé consistant dans l'équilibre entre ces deux actes d'assimilation et de désassimilation, il sera facile de comprendre quel est le rôle de la médication reconstituante, qu'elle agisse soit sur les phénomènes de combinaison, soit sur ceux de décombinaison :

1° Par les médicaments qu'on a appelés *reconstituants de matière*, régénérateurs qui fournissent directement aux tissus et aux humeurs les éléments qui leur sont propres, les nourrissent et leur rendent ainsi ce qu'une désassimilation excessive a pu leur faire perdre. Ce sont les aliments, l'huile de foie de morue, la glucose animale, le phosphate de chaux, le fer, etc.

2° Par les *reconstituants de force* ou *dynamophores*, substances qui, d'après Gubler, apportent directement de la force à l'économie en général et en particulier à chaque organe qui n'a plus ainsi besoin de se dénourrir pour en réaliser, d'où diminution de la désassimilation. Parmi ceux-ci on peut citer comme étant le plus employés aujourd'hui, la kola, le thé, le café, le maté auxquels certains auteurs ajoutent la Coca, le Paullinia, etc.

III. — Exposition et Division

Dans l'impossibilité où nous nous trouvons de traiter de chacun de ces médicaments avec tous les développements que comporte leur importance, nous avons résolu de choisir quelques-uns d'entre eux, de les

étudier plus complètement et d'en faire ainsi le sujet de notre thèse inaugurale.

Le bruit fait autour de la méthode de Brown-Séquard dans ces dernières années, les recherches sur les urines des neurasthéniques plus récentes encore de M. le D[r] Albert Robin, enfin l'application thérapeutique des glycéro-phosphates, nous ont engagé à choisir le phosphate de chaux parmi les *analeptiques*. La date récente de l'importation de la Noix de Kola, l'emploi si généralisé aujourd'hui de deux de ses principes les plus précieux, la caféine et la théobromine, nous ont décidé à nous occuper plus spécialement de cette plante dans la partie de notre travail qui a trait aux médicaments dits *dynamophores*. Nous étudierons donc successivement, pour chacune de ces substances, leur histoire, leur mode d'action, leurs indications, leur mode de préparation, enfin les cas dans lesquels leur association nous semble devoir être particulièrement indiquée.

Avant de terminer cet avant-propos, nous tenons à adresser ici nos remerciements sincères et l'expression de notre profonde gratitude à M. le docteur Feillé, professeur de Clinique médicale à l'École de médecine d'Angers, qui a bien voulu nous ouvrir largement les portes de son service à l'Hôtel-Dieu d'Angers et qui nous a prodigué tant pour l'accomplissement de cette étude que dans maintes autres circonstances ses conseils et ses encouragements. Qu'il reçoive ici, comme faible témoignage de remerciements et de la sincère affection que sa grande bienveillance et son caractère élevé inspirent à chacun de ses élèves, l'hommage de cet humble travail.

A M. Alexis Julien, professeur libre d'anatomie, j'adresse les vifs remerciements de l'élève qui se souvient toujours de ses savantes et concises leçons et de l'ami qui a toujours trouvé en lui un conseiller judicieux et un guide dévoué.

Que mes maîtres dans les hôpitaux : MM. Tarnier, Laboulbène, Joffroy, Duplay, J. Voisin, Luys, de Beurmann, Falret, veuillent bien agréer l'expression de mon reconnaissant souvenir.

Je tiens aussi à remercier vivement mon beau-frère le docteur Legendre qui m'a si souvent aidé de son expérience et de ses avis et qui pour la présente étude m'a communiqué le résultat de ses recherches personnelles.

Que M. le docteur Viron, pharmacien en chef de la Salpêtrière, sous la bienveillante et savante direction duquel j'ai pu étudier pendant quatre années, que MM. les docteurs Monprofit, chirurgien de l'Hôtel-Dieu d'Angers et Thibault, médecin de l'Hôtel-Dieu d'Angers, professeurs à l'Ecole de médecine d'Angers, Cazin, Teissier et Dubrisay, chefs de Clinique de la Faculté de médecine de Paris, qui pour moi ont tous été des amis et des maîtres dévoués, reçoivent ici mes très sincères remerciements.

M. le professeur Pouchet a bien voulu accepter la présidence de cette thèse : je le prie de recevoir l'hommage de ma respectueuse reconnaissance.

LE PHOSPHORE, LE PHOSPHATE DE CHAUX LE GLYCÉROPHOSPHATE DE CHAUX.

I. — Historique.

Brandt de Hambourg, alchimiste à la recherche de la pierre philosophale, découvre le phosphore en 1669. Il vend sa découverte à Kraft, sous la condition qu'il ne la révèlerait à personne. Le phosphore est découvert à nouveau en 1674 par Kunckel, de Dresde, suivant un procédé qui consistait à évaporer à siccité de l'urine et à calciner le résidu avec du sable fin et du charbon pulvérisé, puis par Boyle. Ce procédé est publié dans les *Mémoires de l'Académie des Sciences* en 1692, par Homberg.

Toutefois la préparation du phosphore n'est guère connue d'une façon générale que vers 1737 où Hellot l'opère devant un nombreux public.

En 1769, l'acide phosphorique est signalé, dans les os, par Gahn et le suédois Scheele alors simple élève en pharmacie indique le procédé de fabrication utilisé encore actuellement pour retirer le phosphore des os.

Dès cette époque ce corps est employé en médecine, mais son action sur l'économie est peu connue et l'on s'en tient à quelques données vagues sur ce point.

Au commencement de ce siècle, un médecin nommé Bouttatz expérimente le phosphore sur lui-même. Il prend, de deux heures en deux heures, vingt-quatre gouttes d'un éther phosphoré qui contient, dit-il, huit grains de phosphore par once. Le soir, il avait pris ainsi environ un grain de phosphore et n'en ressentait aucun inconvénient; ses forces étaient augmentées ; il

en était de même de la sécrétion des urines et de l'ardeur vénérienne.

Mais, à cette même époque, un cas d'empoisonnement par le phosphore employé à dose thérapeutique est rapporté par Zessler; des expériences sur les animaux sont faites par Lœbenstein, Lœbel, Giulio, Brera, enfin par Orfila. Ce dernier démontre qu'introduit dans l'estomac il produit la mort en déterminant de l'inflammation, puis de la gangrène. Jugé trop dangereux, le phosphore est rayé de la thérapeutique et remplacé par quelques-uns de ses composés, en particulier par le phosphate de chaux.

L'emploi du phosphate de chaux paraît avoir été, au début, l'apanage de l'empirisme. C'est avec la poudre de crâne humain, l'Album græcum, l'ostéocolle, puis la corne de cerf dans la Décoction blanche de Sydenham, dont Lémery publie la formule en 1688, qu'il fait d'abord son entrée dans la thérapeutique. Quelques médecins du commencement de ce siècle l'emploient dans les fractures pour hâter la formation du cal, dans différentes formes de scrofule et de rachitisme et comme absorbant dans le traitement du pyrosis, mais son usage est peu répandu ; il est même combattu par la science officielle et le *Dictionnaire abrégé des Sciences médicales* (Panckouke, 1821) en conseille l'abandon. « Il est évident, dit l'auteur de l'article qui a trait aux « différents phosphates, que l'usage du phosphate cal- « caire dans les scrofules et le rachitisme repose sur « l'hypothèse que ces maladies sont produites par le « développement des acides dans l'estomac. Or, cette « hypothèse, qu'on a présentée sous plusieurs formes « différentes en les variant presque à l'infini, n'est « qu'un jeu de l'imagination exagérée par les théories « chimiques. Quelques guérisons de rachitiques qu'on « a présentées comme le résultat de l'administration « du phosphate calcaire à l'intérieur, ne sont point

« concluantes aux yeux de celui qui sait combien est « toujours compliqué le problème de la curation d'une « maladie. Quoiqu'il en soit, le sel dont il s'agit sert « depuis longtemps en médecine, puisqu'il entre dans « la poudre antimoniale de James et dans la décoction « blanche préparée suivant la formule de Sydenham, « mais rien ne démontre qu'il ne se comporte pas comme « une substance inerte dans ces deux préparations et « tout porte à croire, au contraire, qu'il n'y développe « aucune action. La matière médicale ne perdrait sans « doute rien à son expulsion totale. »

Le *Journal des Connaissances médico-chirurgicales*, publié sous les auspices de Trousseau, pendant les années 1833 à 1838, ne fait pas mention du phosphate de chaux dans ses nombreux articles qui ont trait au rachitisme et à l'ostéomalacie. Cependant, dans le *Codex* de 1837, est inscrite la décoction de Sydenham, « vieille panacée employée contre la diarrhée chronique » (*Dictionnaire* de Nysten, 1839).

Enfin en 1851 le vœu de l'auteur du *Dictionnaire abrégé des Sciences médicales* de 1821 paraît avoir été exaucé ; Bouchardat, dans la 5e édition de son formulaire magistral, ne parle plus du phosphate de chaux et signale simplement le phosphate de soude qu'il recommande comme purgatif.

Deux ans plus tard, le professeur Piorry reconnait dans le phosphate de chaux le principe actif qui faisait employer : dans les fractures l'ostéocolle par Fabricius de Hildanus en 1613 et James en 1748, dans le rachitisme les coquilles d'huître par de Haen en 1770 ; mettant à profit les expériences entreprises en 1793 par Bonhomme d'Avignon, lues par Hallé à la Société nationale de Médecine sur la nature et la cure du rachitisme, puis en 1842 par Chossat sur la fragilité des os des animaux privés de phosphate de chaux, il préconise pour la première fois l'usage du phosphate de chaux

pour la curation de l'ostéomalacie avec résultats heureux consignés dans un mémoire lu à l'Académie des Sciences (avril 1853).

En 1856, le professeur Gosselin présente à l'Institut, par l'intermédiaire de M. Alphonse Milne-Edwards, un mémoire sur l'utilité du phosphate de chaux dans la consolidation des fractures. La même année, en novembre, dans une clinique de la Charité, le professeur Piorry cite de nombreux cas de guérison de mal de Pott par l'emploi de 30 grammes par jour d'os frais râpés, comptant, dit-il, sur l'action des liquides de l'estomac pour en faciliter la digestion.

Le *Traité de pathologie interne* de Grisolle, publié en 1860, ne mentionne nulle part l'emploi du phosphate de chaux.

En 1865 le docteur Bertrand, en 1866 le docteur Gaulon, dans leurs thèses inspirées par le professeur Piorry, mettent en lumière l'utilité du phosphate de chaux dans diverses affections du système osseux.

Les docteurs Gazeau en 1870, Lestage en 1874, Midrin en 1876, étudient également dans leurs thèses inaugurales le phosphate de chaux.

Enfin en 1877 Gubler, dans ses *Leçons de thérapeutique* publiées par Leblanc, constate l'utilité du phosphate de chaux : « Il est indispensable, dit-il, à la formation des os et contribue, ainsi que le phosphore qu'il renferme, à la nutrition des nerfs et des centres nerveux », et il ajoute : « C'est un reconstituant de matière, un élément de restauration utile, surtout dans le rachitisme et l'ostéomalacie ».

Quelques années plus tard le professeur Verneuil, au cours de travaux intéressants sur la consolidation difficile des fractures chez les sujets atteints de diabète phosphaturique et sur le rôle que cette affection jouerait dans la production de la cataracte, conseille également l'emploi du phosphate de chaux.

Pensant avec raison que les phosphates employés jusqu'alors n'avaient qu'une action restreinte à cause de leur insolubilité, les professeurs Longet, Wurtz, Béclard, les docteurs Schmidt, Rabuteau, préconisent les lacto et chlorhydrophosphates de chaux.

Ces préparations, malgré le nombre appréciable de leurs partisans, étaient quelque peu délaissées et même contestées lorsqu'en 1889 Brown-Séquard, s'appuyant sur les modifications apportées au développement de l'homme et des animaux par la castration et sur la faiblesse qui résulte de la spermatorrhée, émettait l'opinion que les glandes testiculaires fournissent au sang « soit par résorption de certains produits qu'elles secrètent, soit autrement, des principes donnant de l'énergie au système nerveux et probablement aux muscles. » A l'appui de cette opinion, il présentait en juin de la même année l'observation d'un vieillard de soixante-douze ans (et il s'agissait là probablement d'une auto-observation) qui avait obtenu des injections hypodermiques de suc orchitique un véritable rajeunissement.

Cette médication que Brown-Séquard tentait de rajeunir était, paraît-il, déjà employée par les médecins arabes du moyen-âge, si nous en croyons Gilbert de Chartres, qui rapporte ces phrases extraites d'un ouvrage intitulé : *Contribution à l'histoire médicale des substances zoologiques*, etc., etc., usitées en pharmacie par les médecins arabes du IXe et Xe siècle : « Les « c... des jeunes coqs, qui n'ont point encore couvert « les poules, sont fort propres pour restaurer les forces « dissipées par les excès, d'où vient qu'on les ordonne « à ceux qui sont hectics, extrêmement maigres et dé- « charnés. Ceux qui ont été exténués par de longues « maladies recouvrent grâce à eux toute leur vigueur. » Et plus loin : « La poudre de c... de jeunes coqs, ob- « tenue après le dessèchement des organes et prise

« dans une boisson appropriée (du vin dans la pluralité « des cas) fait revenir à ceux qui n'en ont plus la se- « mence nécessaire pour engendrer et ceux qui en « usent et en useront souvent seront provoqués à en « venir aux prinses dans le duel vénérien que certains « champions d'amour aiment à livrer. »

Le côté scabreux de la communication du savant professeur du Collège de France fit grand bruit à cette époque et toute la presse scientifique et extrascientifique discuta sur la valeur de ces travaux.

Beaucoup de personnes, et non des moins compétentes en la matière, n'hésitèrent pas à opposer la question préalable à tout essai pratiqué dans cette voie, quand le professeur Ch. Richet, prenant dans un article publié par la *Revue Scientifique* la défense de Brown-Séquard, fit observer avec juste raison que l'on commettait une inconvenance et une injustice en traitant d'une façon aussi légère des assertions mises en avant par un savant de cette valeur.

Ces recherches furent confirmées ensuite dans leurs résultats sur l'homme par le docteur Variot, puis par M. le professeur Mairet, de Montpellier, qui se servit des injections de liquide testiculaire dans le but d'amener un relèvement de l'organisme chez des aliénés atteints de stupeur morale et physique.

Les malades de M. le docteur Mairet, qui ne pouvaient être suggestionnés puisqu'ils ne parlaient ni n'entendaient, ont été considérablement améliorés au point de vue de l'état mental. Ils reprirent la parole, la marche, cessèrent de rester stupéfiés et même on put constater que les fonctions végétatives reprenaient la normale, car l'incontinence d'urine et de matières fécales cessa chez deux gâteux.

La question de la médication de nature phosphorée se trouva ainsi de nouveau mise à l'ordre du jour, car les liquides testiculaires contiennent de notables quan-

tités de composés organiques phosphorés et le docteur Albert Robin se trouva amené à penser que l'activité des sucs organiques était due en majeure partie à la présence du phosphore.

« Les glycérophosphates, dit-il dans sa communica-
« tion à l'Académie de médecine, le 24 avril 1894, pro-
« duisant en injections sous-cutanées des effets aussi
« puissants que le liquide testiculaire, on peut se
« demander si celui-ci n'agit pas exclusivement par la
« proportion de phosphore qu'il contient à l'état de
« combinaison organique et si l'on n'aurait pas avan-
« tage à remplacer ce liquide, de préparation toujours
« incertaine, par les glycérophosphates plus faciles à
« manier et plus solubles. »

Cette communication mit immédiatement en lumière les glycérophosphates, alors inconnus dans la thérapeutique, et de même que les phosphates de chaux avaient pris la place de l'ostéocolle, du crâne humain, de la corne de cerf et de l'album grœcum, de même les glycérophosphates supplantèrent le suc testiculaire et le suc cérébral.

II. — Effets physiologiques et thérapeutiques

Le phosphate de chaux existe en solution à l'état de phosphate acide dans l'urine (Ch. Robin), dans le suc gastrique (Lassaigne). Le phosphate tricalcique se rencontre à l'état solide dans les os, les dents (Hatchett), les ongles, les cartilages (von Bibra et His), les poils (Baudrimont).

Le foie (von Bibra et Oidtmann), la rétine, le cristallin (Laptschinsky), le corps vitré (Lohmeyer), les muscles (Jolly, Liebig), la salive, les sueurs (Garrod), le sang et en particulier les globules rouges (Becquerel, Rodier, Schmidt et Strecker), les liquides céphalo-rachidien (Marchand, Méhu, Ch. Robin), amniotique (La_

bruhe), allantoïdien (Majeswski), le lait, etc., contiennent également du phosphore en combinaison avec les bases minérales et plus particulièrement avec la chaux ; mais c'est surtout dans le tissu nerveux, où sa présence a été mise en évidence dès 1779 par Hensing, qu'on le rencontre en plus grande quantité. Il ne s'y trouve pas exclusivement à l'état de phosphates minéraux, nous devons même dire que c'est sous la forme de composés organiques et parmi ceux-ci les lécithines et les nucléines qu'on le rencontre peut-être le plus fréquemment.

Les lécithines, appelées aussi cérébrines par Lassaigne, sont des matières grasses phosphorées ; connues sous les divers noms de protagon (Liebreich), matières grasses blanches (Vauquelin), myélocone (Kühn), cérébrote (Couerbe), elles constituent des composés très complexes formés par l'association de la glycérine, alcool triatomique, des divers acides des graisses, de l'acide phosphorique et de la névrine, le tout conformément aux lois des alcools polyatomiques. Ce sont des éthers de la glycérine jouant à la fois le rôle d'acide à cause du caractère tribasique de l'acide phosphorique non complètement saturé et le rôle de base à cause du caractère alcalin de la névrine.

Entrevues par Jordan en 1789, puis par Vauquelin, dans le cerveau, le cervelet, les nerfs et la moëlle épinière, les lécithines doivent leur nom (1852) à Gobley, qui détermina la composition de la première connue, la lécithine oléopalmitique, dans le jaune d'œuf (λεκιθος).

Au résumé, toute lécithine peut être considérée comme résultant de l'union de la névrine avec une molécule d'acide glycéro-phosphorique et deux molécules d'acides gras.

Comme divers autres principes gras, extraits des tissus, les lécithines forment de très courts cristaux (?) aciculés, réunis parfois naturellement (dans le jaune

d'œuf, par exemple) en amas sphéroïdaux, qui, suivant la position des prismes polariseur et analyseur, donnent, au microscope polarisant, une croix noire sur fond blanc ou une croix blanche sur fond noir.

Les lécithines n'existent pas seulement dans le tissu nerveux, on les trouve également dans la fibrine du sang (Hoppe-Seyler), dans la bile (Strecker), le lait, les muscles, enfin dans la plupart des tissus animaux et dans un grand nombre de végétaux.

Il en est de même des nucléines, substances douées de la fonction acide, riches en azote et contenant des proportions de phosphore variant de 2.28 à 9.59 pour cent. Ces nucléines, comme le nom l'indique, ont été tout d'abord extraites des noyaux cellulaires, bien qu'on puisse les rencontrer dans les cellules animales ou végétales dépourvues de noyau. Les levûres, le pus, la laitance des poissons, le sperme des animaux, le lait, etc., en contiennent d'appréciables proportions.

Enfin, d'après Siegfried (*Bull. Soc. chimique* 1896), les matières extractives des muscles renferment un corps phosphoré, l'acide phosphocréatique, que l'auteur propose de ranger dans une classe spéciale de corps phosphorés auxquels il donne le nom de nucléones. M. Siegfried s'est assuré que l'acide phosphocréatique est consommé pendant le travail.

La constatation de la plupart de ces différents composés minéraux et organiques a permis au professeur Bunge, de Bâle, d'affirmer que toutes les cellules végétales ou animales contenaient du phosphore, opinion que le docteur Crocq, de Bruxelles, exprime de façon originale en disant que « tout individu dont le cerveau ne contient pas assez de phosphore est un imbécile ». La quantité totale d'acide phosphorique a été évaluée à 12 grammes environ pour le système nerveux, 130 grammes pour les muscles, à 1,400 grammes pour le squelette.

De ce qui précède, il résulte que, dans les phénomènes d'assimilation et de désassimilation, dans ce mouvement de combinaison et de décombinaison que Cuvier désignait sous le nom de *tourbillon vital*, les composés phosphorés de l'organisme doivent occuper une place importante. L'activité vitale ayant pour corrélation nécessaire une incessante désassimilation, le phosphore à l'état organique ou minéral devra concourir, pour une grande part, à la reproduction et à la revivification incessante des cellules.

Chez l'homme en santé, chez lequel l'assimilation et la dénutrition se compensent d'une façon parfaite, où, suivant l'expression imagée de M. le docteur Retterer, il y a *équilibre* entre *l'entrée et la sortie* des substances, les aliments suffiront à réparer la perte en phosphore. Et parmi ces aliments phosphorés, il nous faut citer le lait qui contient pour 100 parties : phosphate de chaux 2.50, de magnésie 0.50, de fer 0.007, de soude 0.40; les œufs, dont le jaune est si riche en lécithines, ainsi que certains végétaux, tels que le maïs, les haricots, etc.

Dans certaines affections à dénutrition rapide et à lente réparation, dans ces formes particulières de neurasthénie, où, suivant le mot si pittoresque du docteur Albert Robin, il y a une véritable *fuite* de phosphore, c'est à une médication susceptible de fournir du phospore à l'organisme et de réparer les pertes subies qu'il faudra s'adresser ; on ne peut songer en effet, dans ces cas spéciaux, à faire appel uniquement aux aliments pour réparer la perte journalière du phosphore, si l'on songe que, d'après le professeur Pasqualis, il faut pour faire face à une perte de 4 gr. 60 d'acide phosphorique digérer et assimiler 1 kil. 122 de viande de bœuf !

L'étude de ces diverses maladies nous indiquera le mode d'action et les différentes indications thérapeutiques de

la médication phosphorée. Nous savons dès maintenant que c'est sous forme de phosphore combiné à l'état organique que l'économie assimile le plus facilement cet élément indispensable, qui préside, pour ainsi dire, à l'activité des cellules les plus perfectionnées, qui excite leur reproduction, conserve indirectement la perpétuelle jeunesse des tissus et qui entre d'ailleurs dans la constitution de tous.

On sait, de plus, que chez les phtisiques, les scrofuleux, les rachitiques, et dans la plupart des cachexies, la désassimilation des sels de chaux et principalement des phosphates calciques est extrêmement puissante.

Normalement, suivant M. P. Yvon, la moyenne de l'acide phosphorique éliminé par les urines est de 2 gr. 50 par vingt-quatre heures ; pour ce chimiste, le rapport de l'acide phosphorique à l'urée est constant et égal à un dixième. MM. Tanret et Bretet admettent également ce rapport et sa constance est telle qu'aucun de ces chimistes n'hésite à conclure à la phosphaturie toutes les fois qu'il devient plus élevé, quelle que soit d'ailleurs la quantité d'acide phosphorique éliminée.

L'évaluation des quantités d'urée et d'acide phosphorique éliminées mesure, pour ainsi dire, les actes intimes qui ont lieu dans l'organisme, et il y a un double intérêt par conséquent à la connaître dans le but, soit de fournir, dans les cas morbides, du phosphore à l'économie, pour parer à une désassimilation excessive des éléments phosphorés, soit de diminuer ou augmenter le chiffre d'oxydation des matières protéiques et, par cela même, celui de l'urée, afin de conserver le rapport normal constant entre les poids d'acide phosphorique et d'azote (Zuelzer) (1).

(1) Virchow's Archiv., 1876, t. LXVI, p. 223 et 382.

L'élimination du phosphore est augmentée dans le diabète phosphaturique, que le docteur Teissier considère comme symptomatique de la tuberculose et du diabète sucré latent, la pseudo-chlorose, les affections du système nerveux (la neurasthénie surtout), le rhumatisme chronique.

La quantité de phosphore éliminé diminue dans la chlorose vraie, et au début des maladies aigues chez les individus atteints d'obésité (Bouchard). Pendant les accès d'épilepsie, la quantité d'urée atteint 35 à 40 gr. et la proportion de phosphore ne répond pas à cette augmentation.

Dans l'ostéomalacie, il y a excès de phosphore dans l'urine, quoique certains expérimentateurs (O. Langendorf et J. Mommsen) aient observé des diminutions dans quelques cas ; d'après Byasson, l'activité cérébrale est peut-être le facteur qui contribue le plus à augmenter l'élimination phosphorique.

M. le professeur Bouchard a constaté que, lorsque la désassimilation augmente chez les diabétiques, cette désassimilation se fait aux dépens des tissus qui fournissent l'urée et l'acide phosphorique, de telle sorte qu'il y a parallélisme entre l'élimination de l'urée et celle des phosphates ; mais ce parallélisme peut cesser dès que la désassimilation est entravée et on peut observer alors l'anazoturie avec un chiffre normal de phosphates. M. le professeur Bouchard se demande même si certains accidents se développant au cours du diabète sucré ne sont pas imputables secondairement à une phosphaturie absolue exagérée.

Les différents travaux, dont nous venons d'énumérer les principales données, ont excité vivement l'attention des thérapeutes sur la médication phosphorée et, à la suite de Piorry, de Verneuil, de Gosselin, etc., beaucoup de praticiens eurent recours au phosphate de chaux soit contre les maladies des os, soit contre cer-

taines affections diathésiques, particulièrement contre la tuberculose, espérant ainsi provoquer la transformation crétacée des tubercules. Malheureusement ces efforts paraissent avoir été peu récompensés par les résultats obtenus ; le phosphate de chaux, ingéré à l'état de phosphate tricalcique insoluble ou à celui de phosphate acide dissous ne se fixe que très difficilement dans l'économie et s'élimine presque en totalité par les urines ou par les fèces. C'est du moins ce qui résulte des expériences entreprises par Heiden qui, après avoir administré pendant plusieurs mois du phosphate de chaux mélangé aux aliments à des cochons de lait, constata simplement l'augmentation de ce sel dans les excréments de ces animaux. Weiske a montré qu'en ajoutant du phosphate de chaux aux aliments des vaches laitières, la quantité d'acide phosphorique ne varie pas dans le lait.

Dès lors, en présence de la difficile assimilation des phosphates minéraux, il était naturel de penser à avoir recours aux composés organiques riches en phosphore, soit aux lécithines et aux nucléines, corps malheureusement les uns trop facilement décomposables, les autres difficilement attaqués par le suc gastrique et la pancréatine (Bokay), soit avec plus de raison à des produits moins complexes représentant les principes actifs phosphorés des lécithines et nucléines, c'est-à-dire, l'acide glycéro-phosphorique et ses sels. C'est ainsi que M. le docteur A. Robin, à la suite de ses recherches sur les urines des neurasthéniques, fut conduit à essayer le glycérophosphate de chaux.

« Ces urines, dit-il, renferment des quantités relative-
« ment considérables de phosphore incomplétement oxydé
« qui se trouve surtout sous la forme d'acide glycéro-
« phosphorique. Supposant qu'il serait préférable d'in-
« troduire dans l'organisme le phosphore sous la forme
« d'une combinaison organique aussi rapprochée que pos-

« sible de celle qu'il présente dans le système nerveux,
« j'ai eu recours à l'emploi des glycérophosphates de
« chaux, de potasse et de soude, soit isolés, soit asso-
« ciés, par la voie stomacale ou par la voie sous-cuta-
née. »

« Les résultats que j'ai obtenus jusqu'à présent m'ont
« paru des plus favorables et je crois qu'il y a lieu d'es-
« pérer que l'emploi des glycérophosphates pourra se
« généraliser dans un certain nombre d'affections où
« le phénomène dominant est l'asthénie nerveuse. » A
l'appui de sa communication, il cita les résultats heureux
obtenus grâce au traitement glycérophosphaté dans la
neurasthénie, dans certaines albuminuries phosphatu-
riques, dans certains cas de chlorose torpide, dans la
sciatique, le tic douloureux de la face, la maladie bron-
zée d'Addison, etc., et il se proposa de substituer aux
injections de liquides organiques, les solutions de gly-
cérophosphates.

Suivant M. le docteur Robin, le glycérophosphate de
chaux exerce sur la nutrition une action excessivement
importante ; il augmente le résidu total de l'urine ; l'urée
passe de 23.50 à 31.73, le coefficient d'oxydation azotée
de 80 à 84 0/0 ; les chlorures, les sulfates, la chaux, la
magnésie, la potasse, le soufre oxydé progressent éga-
lement. L'acide urique ne semble pas être influencé.
Quant au phosphore incomplétement oxydé, le glycéro-
phosphate de chaux paraît n'en faire varier les quantités
que d'une façon insignifiante ; la proportion tend même
à s'abaisser, ce qui prouve que les glycérophos-
phates ne paraissent pas devoir activer la dénutrition
des organes riches en phosphore, mais au contraire sem-
blent agir sur eux comme un moyen d'épargne ; bien
plus, la majeure partie du phosphore injecté sous forme
de glycérophosphate se fixe dans l'organisme.

Le glycérophosphate exerce donc sur la nutrition de
tous les organes une puissante accélération et cette

accélération prend sa source dans une stimulation particulière à l'appareil nerveux.

Il résulte donc, d'après M. Albert Robin, qu'il faut constamment citer dans l'étude des glycérophosphates, que ces médicaments doivent être avantageusement employés dans tous les cas où il s'agit de relever la nutrition nerveuse défaillante et d'en stimuler l'activité. C'est par l'intermédiaire de leur action sur le système nerveux qu'ils accélèrent la nutrition générale. Les essais ont été faits sur des malades auxquels le glycérophosphate de chaux était surtout administré par voie hypodermique, mais des faits nombreux ont démontré que l'action est la même dans les cas où l'administration a lieu par voie stomacale.

On ne saurait donc considérer l'action du glycérophosphate de chaux comme spécifique de telle ou telle maladie, mais, en modifiant heureusement la nutrition générale, elle mettra le malade en état de résister et de lutter favorablement surtout contre les affections que l'on connaît sous le nom de maladies par ralentissement de nutrition.

III. — Indications thérapeutiques

Bien que dans ses recherches sur les effets thérapeutiques des glycérophosphates, le docteur Albert Robin ait employé tantôt le glycérophosphate de chaux à la dose de 0,25 centigr. pour 24 heures, tantôt les sels de soude et de magnésie que leur solubilité rendait plus aptes aux injections hypodermiques, il nous a semblé que, pour l'ingestion par l'estomac, le glycérophosphate de chaux était le plus convenable, d'accord en cela avec le professeur G. Pasqualis, qui le conseille de préférence à ses malades à cause de la facilité avec laquelle il est accepté par eux, tandis que le sel sodé provoquerait quelquefois des vomissements. D'autre part, un grand

nombre de praticiens après avoir employé, pour combattre l'affaiblissement résultant des grandes hémorrhagies ou du choc opératoire, les solutions de phosphate de soude d'après la formule du docteur Chéron, en sont venus à employer simplement la solution chlorurée sodique du professeur Hayem ; enfin, nous ne croyons pas que les sels de soude aient par leur élément sodique une action bien marquée, au point de vue de la revivification des tissus, tandis que les sels de chaux ont une action incontestée sur la formation des os, des cartilages et des muscles ; de plus, nous savons notamment, que, dans les urines, la majeure partie de l'acide phosphorique est à l'état de phosphate de chaux ou de magnésie et que la chaux et la magnésie étant en totalité éliminées en combinaison avec l'acide phosphorique, leurs variations sont liées avec celles de ce corps (P. Yvon).

Nous ne saurions mieux faire pour établir les indications thérapeutiques des glycérophosphates que de résumer les leçons de M. Alb. Robin.

La première de ces indications est la déchéance des échanges azotés, aussi bien dans leurs actes de désassimilation que dans leurs actes d'oxydation.

Celle-ci sera remplie :

1° Dans la goutte chronique et dans le diabète arrivés à la période cachectique, lorsqu'il ne s'agit plus que de soutenir l'organisme défaillant.

Dans la goutte aigüe, alors que les malades éliminent une quantité surnormale ou normale d'urée, la médication phosphorée sera contre-indiquée.

2° Chez les obèses atteints d'anazoturie ; peu d'urée indique en effet une désassimilation insuffisante.

3° Dans la phtisie pulmonaire chronique, pour relever l'organisme et le mettre en état de résister au bacille à l'invasion duquel la déminéralisation cellulaire caractéristique de cette affection prépare un terrain propice.

4° Dans la maladie de Bright chronique, où, sous l'influence du glycérophosphate de chaux, l'état général s'améliore en même temps que les forces se relèvent très sensiblement.

A propos de cette dernière affection, il nous semble utile de rappeler que la quantité d'urée éliminée ne dépend pas toujours de la quantité produite et que sa diminution dans l'urine peut tenir à sa rétention dans l'économie par suite de l'insuffisance du filtre rénal.

5° Dans ces sortes d'albuminuries par troubles chroniques de la nutrition, albuminuries ayant, comme élément essentiel, une destruction globulaire plus ou moins intense liée à une déphosphatisation organique qu'on a appelées albuminuries phosphaturiques.

Ces albuminuries se divisent en quatre groupes ou étapes successives d'une même maladie, débutant par un trouble biochimique pour aboutir à un mal de Bright, qui porte dans la persistance du trouble de la nutrition le stigmate de son origine, qui est la complication anatomique d'une maladie d'abord fonctionnelle et, à sa période fonctionnelle, justiciable de la thérapeutique.

Ces quatre groupes seraient :

I. — L'albuminurie phosphaturique simple, confondue jusqu'ici avec l'albuminurie cyclique ou intermittente ;

II. — L'albuminurie phosphaturique pseudo-neurasthénique ;

III. — L'albuminurie phosphaturique pseudo ou prébrightique.

IV. — L'albuminurie brightique d'origine phosphaturique.

Avant cette dernière période, il y aura intérêt : à diminuer la désintégration azotée générale, à protéger les organes riches en phosphore contre une désassimilation trop active ; à favoriser, au contraire, l'assimilation de ce dernier et à aider les oxydations orga-

niques. La médication phosphorée associée au quinquina, à la strychnine, etc., remplira ce but.

6° Dans les dyspepsies, accompagnées d'hypochlorhydrie et d'insuffisance gastrique, où la diminution de l'urée révèle le peu d'énergie des métamorphoses organiques. Il est évident que le traitement gastrique devra précéder le traitement glycérophosphaté destiné à remonter l'état général ;

7° Chez les vieillards affaiblis qui verront leur nutrition s'activer et surtout rester active en faisant usage, sous forme de glycérophosphate de chaux, du principal élément auquel le liquide testiculaire de Brown-Sequard doit son action rénovatrice ;

8° Dans les chloroses et les anémies avec insuffisance des oxydations azotées, où une amélioration rapide sera obtenue surtout par l'emploi combiné du glycérophosphate de fer que le docteur A. Robin associe, sous la forme pilulaire, au quinquina et à la rhubarbe.

La deuxième indication a trait à la nutrition hépatique. On aura recours à la médication glycérophosphatée dans les affections qui aboutissent à l'insuffisance de cet organe ou qui en dépendent. Nous avons vu, en effet, que sous l'action du glycérophosphate de chaux, le coefficient d'oxydation du soufre augmentant, il se produisait une accélération des échanges dans les organes qui, comme le foie, en contiennent de notables proportions.

L'activité hépatique exagérée avec élimination surnormale d'urée sera une contre-indication.

La troisième indication, et de beaucoup la plus importante, regarde la déchéance du système nerveux, que cette déchéance ait pour origine une assimilation insuffisante ou une désassimilation exagérée. C'est là l'indication fondamentale des glycérophosphates, car on peut avancer que la déchéance nerveuse est l'indice

d'une déchéance générale, si l'on se rappelle que tous les organes importants sont sous la dépendance du système nerveux, qui notamment « constitue l'appareil récepteur des impressions subies par la peau et les organes sensoriels, et l'appareil excitateur des mouvements, servant ainsi à la régulation et à l'harmonisation de la sensibilité et de la motricité. » (M. Alexis Julien) (1).

C'est ainsi que sont tributaires de la médication phosphorée :

1° Les convalescences des maladies fébriles, de la fièvre typhoïde, de la pneumonie et surtout de la grippe.

En effet, au début de ces affections, la quantité d'urée excrétée augmente considérablement jusqu'à ce que la maladie soit arrivée à son maximum d'intensité ; on l'a vue s'élever jusqu'à 80 grammes dans les vingt-quatre heures (P. Yvon). Or, il est bien évident que cette quantité d'urée excrétée à un moment où la nourriture des malades en aliments azotés est très diminuée, est due à une désassimilation excessive, à une véritable autophagie rendue plus évidente encore par l'amaigrissement rapide des sujets, et qu'il y aura intérêt, au moment de la défervescence, à favoriser autant que possible la nutrition, à mettre ainsi l'organisme en état de réparer les pertes qu'il a subies.

2° La phosphaturie et en particulier l'affection décrite par Teissier sous le nom de diabète phosphaturique. Il en est de même de la neurasthénie, qu'elle succède à la phosphaturie, ou qu'elle reconnaisse, pour cause initiale, une dyspepsie par insuffisance gastrique,

(1) L'importance du système nerveux au point de vue fonctionnel est telle qu'un rapport anatomique constant lie les appareils indicateur et locomoteur à ce système nerveux lui-même, rapport que M. Alexis Julien a érigé en loi, vraie pour le règne animal tout entier, énoncée ainsi : « Il y a un rapport constant et direct entre la position des principaux centres nerveux et celle des principaux organes sensoriels et locomoteurs. » (*Acad. des Sciences*).

les fatigues intellectuelles, un surmenage nerveux, amenant une profonde asthénie nerveuse qui est l'indication clinique fondamentale de la médication glycéro-phosphatée. Sous l'influence thérapeutique de celle-ci disparaissent les vertiges et les céphalées ; les malades retrouvent leur force musculaire et se livrent à des travaux intellectuels sans fatigue ; les phénomènes d'hypersthénie nerveuse subissent plutôt une aggravation.

Enfin la médication glycéro-phosphatée serait également indiquée dans l'atrophie musculaire d'origine rhumatismale, contre les douleurs fulgurantes des ataxiques, le tic douleureux de la face, la sciatique, le lombago chronique. Les résultats obtenus dans ces dernières affections tendraient presque à faire du glycéro-phosphate une sorte de spécifique de certaines douleurs.

Chez un mélancolique, les glycérophosphates ont paru déterminer une légère amélioration. Enfin, il nous faut citer un malade atteint de la maladie d'Addison, dont l'état a été amélioré par des doses hypodermiques quotidiennes de 0.50 cent. de glycérophosphate sodique.

La quatrième indication, suivant M. le docteur Robin, est relative aux échanges calciques qui subissent une suractivité permettant de déduire une accélération dans la nutrition osseuse, et dans le cas d'affections osseuses, de rachitisme, d'ostéomalacie, de fractures, de maladies de croissance, on conçoit quel parti l'on peut tirer de l'administration des glycérophosphates calciques.

IV. — Etude chimique et préparation du glycéro-phosphate de chaux

Découvert en 1846 par Pelouze, qui faisait réagir l'acide phosphorique anhydre sur la glycérine, l'acide glycérophosphorique ou mieux glycériphosphorique fut

ensuite isolé du jaune d'œuf par Gobley, en 1856. Plus récemment, Tudichum et Kingzett l'ont obtenu en traitant à l'ébullition la képhaline par l'eau de baryte. Mais ces divers procédés, s'ils présentent un intérêt spécial au point de vue de l'histoire des glycérophosphates et surtout de la chimie pure, sont peu pratiques, étant admis que les sels de l'acide glycérophosphorique et notamment le glycérophosphate de chaux sont aujourd'hui journellement employés dans la thérapeutique.

C'est à MM. Portes et Prunier que revient l'honneur d'avoir donné un moyen pratique de préparer le glycérophosphate de chaux, dans une note communiquée à la Société de Pharmacie en date du 8 mars 1894.

Leur procédé consiste à maintenir à une température de 100 à 110° pendant six jours consécutifs, en agitant trois ou quatre fois par jour, un mélange d'acide phosrique liquide à 60 0/0 (3 kil.) et de glycérine pure à 28° (3 k. 600). La masse se colore au bout du deuxième jour et émet des vapeurs. Le cinquième jour, la couleur s'est foncée considérablement et les vapeurs cessent. Enfin, le septième jour, le mélange mis à refroidir devient visqueux et transparent.

On sature alors l'acidité par un lait de carbonate de chaux, récemment précipité, ajouté par fractions successives ; il faut environ deux jours pour cette opération. Au bout de ce temps on filtre et la liqueur filtrée est exactement neutralisée par un lait de chaux éteinte. On filtre au papier et l'on précipite par l'alcool. Le précipité formé se dépose très rapidement ; on décante au bout d'une heure environ ; on fait égoutter et on essore complètement. Le précipité est évaporé à très basse température. — Rappelons cependant que, suivant MM. les professeurs Berthelot et Jungfleich, les glycérophosphates peuvent être séchés à 150° sans se décomposer. — A 170° seulement la dessication rend le produit légèrement insoluble.

L'inconvénient du procédé Portes et Prunier est d'exiger un temps relativement long.

MM. Louis Gaillard et Delage ont essayé d'opérer plus rapidement. Ils font tomber goutte à goutte 30 grammes de glycérine à 28° dans 30 grammes d'acide phosphorique à 60 0/0 porté à l'ébullition et ont pu obtenir dans une même séance l'acide glycérophosphorique. Se basant sur cet essai le docteur Delage prépare rapidement l'acide glycérophosphorique.

On mélange dans un matras une partie d'acide phosphorique à 45° avec une partie et demie de glycérine officinale à 28°. Le matras, muni d'un bouchon à deux trous donnant passage l'un à un thermomètre, l'autre à un tube de dégagement, est chauffé modérément sur la flamme d'un bec Bunsen ordinaire. La température s'élève graduellement ; au moment où elle atteint 190°, des vapeurs d'acroléïne se dégagent et indiquent le terme final de la réaction. On laisse refroidir ; on sature avec un lait de carbonate de chaux précipité ; on agite et, quand l'effervescence est terminée, on filtre après six heures de contact ; on traite la liqueur filtrée par de l'alcool fort et on recueille le glycérophosphate de chaux sur un filtre sans plis.

Fait extrêmement intéressant à noter : une certaine quantité de glycérophosphate de chaux se retrouve dans l'alcool, de telle sorte que, d'après le travail de M. le docteur Delage, il y aurait deux glycérophosphates, l'un soluble dans l'alcool, l'autre insoluble dans l'alcool concentré.

J'ai repété plusieurs fois l'expérience ci-dessus et j'ai toujours obtenu les mêmes résultats comparables à ceux de M. Delage : l'existence de plusieurs glycérophosphates, jouissant de réactions physiques et chimiques variées, me semble évidente et vient du reste confirmer les hypothèses de composés différents que

permet d'entrevoir la constitution même des corps qui président à la formation des glycérophosphates.

En effet, de même que les lécithines, qu'on pourrait appeler des glycérophosphates complexes de névrine, peuvent présenter de nombreuses variétés en raison même de leur constitution chimique, de même les glycérophosphates, résultant de l'union de la chaux à des éthers phosphoriques de la glycérine, pourront constituer des corps de composition variable, suivant le plus ou moins de saturation des fonctions acides de ces éthers.

D'après MM. Portes et Prunier, la formule à attribuer au glycérophosphate de chaux obtenu suivant leur procédé est la suivante, correspondant à une phosphine dicalcique, plus deux molécules d'eau

$$PhO \left\{ \begin{array}{l} \begin{array}{l} O \\ O \end{array} > Ca \\ O\, C^3\, H^5 \left\{ \begin{array}{l} OH \\ OH \end{array} \right. + 2H^2O \end{array} \right.$$

c'est-à-dire que le corps ainsi formulé représenterait de l'acide phosphorique dans lequel deux H des oxhydriles acides sont remplacés par du calcium et l'autre H acide est remplacé par le radical glycérine, plus deux molécules d'eau. Suivant cette formule, l'analyse devrait donner exactement 22.76 de chaux et 28.26 d'acide phosphorique; or, MM. Portes et Prunier ont trouvé les chiffres très voisins de 23 g. 18, 23 g. 29, 23 g. 50 pour la chaux, 27 g. 86, 28 g. 01, 28 g. 83 pour l'acide phosphorique, chiffres qui autorisent évidemment la formule qu'ils donnent du glycérophosphate de chaux, mais cependant qui peuvent impliquer jusqu'à un certain point, étant donné la prédominance constante de la chaux sur les quantités trouvées d'acide phosphorique plutôt inférieures, que peut-être les glycérophosphates de chaux, soumis à l'analyse, contenaient eux-mêmes des composés de nature voisine en petite

quantité, il est vrai, composés répondant à des combinaisons glycérophosphoriques plus riches en chaux qu'ont parfaitement entrevues le docteur Delage dans sa thèse inaugurale et M. Cheynet pour les sels de fer dans un intéressant article sur les transformations et l'instabilité des glycérophosphates.

C'est dans cet ordre d'idées que nous avons cherché à donner une préparation du ou mieux des glycérophosphates de chaux dans laquelle il serait possible d'utiliser complètement tous les composés formés.

Notre procédé emprunte ses données fondamentales aux modes décrits plus haut ; nous avons mis également à contribution l'étude sur ce sujet publiée par M. A. Lambotte dans le *Journal de pharmacie* d'Anvers et c'est en combinant ce que nous avons cru de meilleur et de plus simple dans les procédés qui nous sont antérieurs que nous préparons les glycérophosphates de chaux de la façon décrite ci-après.

Nous avons cru qu'il était plus simple de recourir à l'acide phosphorique dit à 45°, c'est-à-dire contenant 60 p. 0/0 d'anhydride, qui se trouve couramment dans le commerce, plutôt que de nous servir de l'acide glacial en poudre dont fait usage M. Lambotte, et nous opérons comme suit :

A. — On prend :

Acide phosphorique à 45°..........	200
Glycérine chimiquement pure à 30°.	300

On délaye l'acide dans la glycérine et on chauffe le mélange à feu nu, très lentement, dans une capsule. Il est bon d'avoir un thermomètre plongé dans le liquide. En employant la glycérine à 30° les vapeurs sont beaucoup moins abondantes que ne le signalent la plupart des opérateurs. La température s'élève graduellement jusque vers 120°. La masse est toujours presque inco-

lore jusque là, mais à partir de cette température elle prend une légère teinte blonde à peine marquée. Au delà de 120°, le thermomètre n'accuse plus la même progression continue et régulière et au-dessus de 150°, on constate des ascensions plus ou moins rapides, plus ou moins nettes, avec courts stationnements de la température. A partir de 180° le mélange se colore de plus en plus, surtout vers 190°. On maintient quelques minutes cette température. A ce moment, d'ailleurs, sans thermomètre, les vapeurs irritantes d'acroléine qui se dégagent assez abondantes préviennent suffisamment pour arrêter l'opération qui est terminée. On retire du feu et on laisse refroidir. La masse refroidie est visqueuse, mais ne durcit pas. Elle jouit d'un dichroïsme très accusé, jaune rougeâtre dorée par réfraction, brune verdâtre sale par réflexion.

B. — On ajoute assez d'eau, environ deux à trois fois son volume, pour rendre la masse liquide. On met quelques gouttes de solution de phtaléine de phénol à 2/100[1]. Pour saturer, on peut se servir soit de chaux éteinte en poudre, soit d'un lait de chaux épais ; on en met un léger excès, en ayant toujours soin que la masse reste très liquide par addition d'eau distillée. On laisse en repos quelques heures, douze au plus. Au bout de ce temps, la saturation est indiquée par la coloration persistante rose de la masse. On filtre avec toutes les précautions usitées, c'est-à-dire lavages réitérés et réunion des eaux de lavages au premier filtratum. Le liquide filtré rose également, grâce à une certaine quantité de chaux dissoute, est soumis à un courant d'acide carbonique jusqu'à décoloration. A ce moment, on filtre de nouveau pour séparer le carbonate de chaux et on obtient, si la préparation a été

(1) Bien entendu le tournesol peut rendre le même service.

soigneusement conduite, une solution limpide, claire, à peine colorée, à saveur légèrement sucrée, grâce à l'excès de glycérine non transformée en phosphine.

Avec cette solution on peut :

1° Obtenir du glycérophosphate de chaux sec en la traitant par l'alcool fort en excès et en séchant le précipité à l'air libre ou dans une étuve modérée. Le rendement en glycérophosphate de chaux sec est en moyenne de 22 gr. 22 pour 100 gr. de la masse visqueuse refroidie du traitement A.

2° Obtenir une solution toute prête pour certains usages pharmaceutiques où le glycérophosphate doit rester en solution. Il suffit de titrer sa teneur exacte en glycérophosphate de chaux précipitable par l'alcool. L'excès de glycérine ne peut être nuisible. J'ajoute que cette solution étant de conservation délicate, sous forme concentrée, il ne faudrait préparer à l'avance que les quantités que l'on présume devoir être utilisées rapidement. Toutefois je dois dire que j'ai conservé et que je conserve encore inaltérées depuis assez longtemps des solutions aqueuses de glycérophosphate de chaux préparées par la méthode précédente, en ajoutant une quantité d'alcool à 95° insuffisante à la précipitation du glycérophosphate de chaux. C'est ainsi que nous avons pu garder intactes des solutions de un à deux grammes de glycérophosphate de chaux dans de l'eau contenant jusqu'à 10 d'alcool en volume pour 100. Au besoin, pour faciliter la stabilité de ces solutions, on peut ajouter une petite quantité d'acide citrique, 10 0/0 du poids du glycérophosphate de chaux, comme le conseillent le docteur A. Robin et, après lui, l'auteur de l'article « Acide glycérophosphorique et ses sels » des *Annales* de février 1896, de Merck de Darmstadt.

La solution obtenue par le procédé ci-dessus ou le glycérophosphate de chaux retiré de cette solution par

précipitation par l'alcool et redissous dans l'eau répondent aux caractères analytiques suivants :

Neutre aux réactifs colorés (la solution contient un peu d'acide carbonique dissous).

Précipitable à l'ébullition. Le précipité se redissout à froid.

Précipitable par l'alcool fort, par l'éther (moins facilement).

Le sel sec dissous dans l'eau garde sa solubilité, par l'addition d'acide citrique, en présence d'alcool, de tannin, d'acide tartrique, etc. C'est ainsi qu'on peut faire entrer, grâce à cette addition, une certaine quantité de glycérophosphate de chaux ou de fer dans les vins naturels et que la formule donnée, dans les *Annales* de Merck, d'un vin de Madère au glycérophosphate de fer à 10 pour 1000 est parfaitement exécutable.

Le sel sec dissous dans l'eau ne donne aucun précipité par le nitrate d'argent, s'il y a excès d'eau, par l'azotate d'urane, par les chlorures de cuivre, nickel, cobalt. Il donne un précipité blanc par l'acétate de plomb soluble dans l'acide acétique, un précipité blanc par l'acide tartrique qu'un excès d'acide citrique empêche de se former.

Après calcination du sel sec et reprise par l'eau acidulée d'acide azotique, on retrouve dans la solution tous les caractères des phosphates.

Enfin la solubilité du sel sec est environ de 5.50 à 6 0/0 dans l'eau distillée à 15°.

Aucun des glycérophosphates ne se trouve inscrit au Codex français actuel.

DE LA NOIX DE KOLA

I. — Des médicaments dits d'épargne en général

Certaines substances, toutes empruntées au règne végétal des pays tropicaux, ont, dans ces dernières années, pris une place importante parmi les agents de la médication reconstituante.

Leurs propriétés, si l'on en croit les récits merveilleux des explorateurs qui les ont observées sur les populations indigènes et sur eux-mêmes, les classent au premier rang parmi les médicaments que Gubler appelle Dynamophores ou reconstituants de force par antithèse avec les analeptiques ou médicaments de matière.

La principale action de ces agents thérapeutiques semble, en effet, être une action d'épargne. Ils agissent en diminuant la déperdition organique; sous leur influence, l'économie utilise tous ses efforts et le jeu des organes, s'exécutant avec plus de facilité, exige une combustion moins considérable de matériaux dont le déchet final est l'urée.

Cette action sur l'urée leur est commune à tous, et sa diminution est due non à un ralentissement dans l'assimilation des matières azotées, mais à une assimilation plus complète. Ce sont des aliments d'épargne par meilleur emploi.

Si la plupart de ces plantes, comme le café, le thé, le maté, le bétel [1], sont connues de réputation depuis des siècles, leur emploi thérapeutique ne s'est vraiment généralisé que depuis que l'étude de leur composition chimique a mis en lumière certains de leurs principes actifs : la caféine, la théobromine, la matéine, etc.

(1) Le bétel que mâchent les Hindous est un composé de feuilles de piper bétel, de chaux vive, du fruit de l'areca catechu, etc.

Quant à la coca, elle était « jusqu'à ces dernières années, dit M. le professeur Planchon, considérée également comme un antidéperditeur. Cette opinion reposait sur l'usage journalier que, bien avant la conquête du Pérou, les Indiens faisaient de cette feuille quand ils voulaient accomplir des travaux pénibles ou entreprendre de longs voyages. Aujourd'hui encore, tout Indien qui veut s'entraîner à de grandes marches ou qui porte de lourds fardeaux ne manque pas de se munir de son *chuspa* ou *hualqui* (1), dont on a pu voir, à l'Exposition Universelle de 1889, une collection complète dans le Pavillon de Bolivie. L'usage de la coca suspend la faim, la soif, la fatigue et anesthésie les parois buccales.... C'est jusqu'ici le seul anesthésique local des muqueuses, et cette propriété remarquable constitue une des plus précieuses conquêtes thérapeutiques de notre époque. » Mais nous savons aujourd'hui qu'elle n'exerce pas une véritable action d'épargne sur les réserves organiques, et Gazeau a constaté une augmentation de l'urée par l'usage de la coca, fait vérifié par Rabuteau. Comme le glycérophosphate de chaux détermine-t-elle un meilleur emploi des substances nutritives par une oxydation complète des aliments ingérés, ou, comme le prétend ce dernier auteur, des phénomènes d'autophagie ?

Quoiqu'il en soit, le rôle de la coca nous semble être surtout un rôle de sédation, car elle agit contre l'élément douleur et diminue la sensibilité stomacale.

La noix de kola, la dernière en date, paraît être, au contraire, le type des médicaments dits d'épargne. Elle possède, en effet, en plus de l'action qui lui est propre,

(1) « C'est une sorte de sac préparé avec des feuilles de roseau tressées, affectant des formes très variables, depuis celle d'un V jusqu'à celle d'un cheval ou d'un homme, dans lequel on entasse 120 gr. de feuilles de coca. A côté de son chuspa, l'Indien suspend à sa ceinture une bouteille ou une calebasse qui renferme de la chaux ou des cendres de végétaux, c'est-à-dire la chipta, qu'il mélange à la coca pour mâcher. » (Planchon et Collin).

les principes actifs qui seuls font la valeur de la plupart de chacun des antidéperditeurs, comme nous le verrons dans la partie de ce travail réservée à son étude chimique.

II. — Historique.

L'usage de la Noix de Kola par les indigènes de l'Afrique tropicale semble remonter aux temps les plus reculés.

D'après Flückiger, un médecin arabe ou d'Espagne El-Ghafeki paraîtrait avoir connu les graines de Kola au XIIe siècle ; à cette époque, elles étaient employées contre les coliques et maux d'estomac et entraient dans la composition des remèdes réchauffants.

La première mention absolument incontestable de la Noix de Kola date du XVIe siècle, dans le rare ouvrage d'Odoard Lopez : *Relatione del Reame di Congo*, commenté par Filippo Pigafetta (Rome 1591) : « Vi sono altri arbori che producono frutti nominati Cola : i-quali sono grandi come una pigna e hanno deutro altri frutti a guisa di Castagne in cui sono quattro polpe separate di rosso colore e incarnato : li tengono in bocca, e masticano per ispignere la sete e far saporita l'acqua. » Cette description se rapporte à l'année 1578.

En 1594, le voyageur André Alvarez de Almada qui avait visité la Guinée rapporte que la Noix de Kola, produite par une sorte de châtaignier dont les fruits ne sont pas épineux, sert de masticatoire aux indigènes et lui rappelle l'emploi du bétel.

A la fin du XVIe siècle, déjà la valeur extraordinaire de la Noix de Kola est prouvée par F. de Azivedo Coelho qui dit qu'aucune entreprise importante n'est faite sans Noix de Kola ; celle-ci a même le don de préserver du péché.

En 1604-1605, les *Annales* des Jésuites mentionnent l'importation de graines de Kola par les Portugais

dans Sierra-Leone et le prix attaché à ces graines est tel que Ficalho cite deux vers passés à l'état de proverbe à Angola :

Quem come Cola
Fica em Angola.

Qui goûte au Kola reste à Angola.

C'est à la fin du XVIe siècle que l'apothicaire Jacques Garet fit connaître à Clusius, lors de son voyage à Londres en 1591, la graine de Kola. Clusius reçut également des Noix de Kola de Tobias Roels, médecin de Hollande, qui les lui présenta comme employées par les populations du Cap Vert.

A partir du XVIIe siècle, nos connaissances sur les Noix de Kola deviennent plus précises.

Palisot de Beauvais connut, dans ses voyages du Bénin et du Niger, l'arbre à Kola dont il donne une description et une figure sous le nom de Sterculia acuminata (1804).

Les nègres, dit-il, mâchent ces graines, s'habituent à leur amertume et prétendent qu'elles font disparaître le goût désagréable des eaux saumâtres, éteignent la soif en excitant la sécrétion salivaire, fortifient les gencives et conservent les dents.

D'autres observateurs nous montrent également les Noix de Kola servant aux populations africaines comme stomachiques, sialagogues, aphrodisiaques, et surtout comme combattant la fatigue, réparant les forces et augmentant la résistance des indigènes qui en font usage, et cela, au dire unanime de tous les explorateurs, avec le plus grand succès.

Malgré ces assertions, il a fallu les nombreuses recherches et communications de MM. Heckel et Schlagdenhauffen pour appeler l'attention des thérapeutes modernes sur la Noix de Kola.

Le docteur Monnet en a dans sa thèse inaugurale en 1884 donné une étude médicale remarquable, s'ap-

puyant sur les analyses chimiques qui venaient d'être faites par les deux vulgarisateurs de la Kola. Reprenant les travaux de Leven et de Rabuteau sur la caféine et les comparant avec ses propres expériences, le docteur Monnet en arrive à attribuer à celle-ci le rôle principal dans l'action de la Kola, tout en reconnaissant à cette dernière plante certaines propriétés plus particulières, très bien mises en lumière dans la partie de son travail qui a trait à l'action physiologique.

Enfin, c'est à la suite des nouvelles communications à l'Académie de Médecine de Heckel (8 et 22 Avril 1889) que la graine de Kola a conquis la place importante que lui réservaient ses propriétés dans la thérapeutique contemporaine, mais ce n'est qu'en 1895 seulement que quelques-unes de ses préparations sont admises et enregistrées dans le Codex français (*Supplément. Décret du 7 Janvier 1895.*)

III. — Botanique

La Noix de Kola est fournie par un arbre de la famille des Sterculiacées, famille qui devrait son nom à l'odeur fétide de ses fleurs et de ses feuilles. L'arbre à Kola porte les noms botaniques de *Kola acuminata*, *Sterculia acuminata*, *Siphoniopsis monoïca*, *Sterculia verticillata*.

C'est un arbre qui atteint jusqu'à vingt mètres de hauteur et qui, par son port, rappelle le châtaignier de nos contrées. Il croît au voisinage des côtes occidentales d'Afrique, mais son ère de culture, qui paraît s'étendre assez loin dans l'intérieur des terres, puisqu'on le retrouve sur les bords du lac Nyanza et même au pays de Momboutous, est limitée, au point de vue de la latitude, par le 10e degré au Nord et le 5e au Sud. Karsten a rencontré l'arbre de Kola au Vénézuela. Il existe également à la Martinique où son introduction

est sans doute due à la traite des nègres importés d'Afrique.

Les Sterculia constituent dans la famille des Sterculiacées une tribu particulière, voisine des Buttnériacées où se trouve rangé l'arbre à Cacao, dont les propriétés thérapeutiques se rapprochent de la Kola ; ces Sterculia ont pour caractères distinctifs principaux des fleurs diclines ou polygames, un calice souvent coloré, une corolle nulle, des étamines indéfinies à anthères biloculaires, adnées au sommet d'une colonne courte ou allongée, tantôt courtement polyadelphes, tantôt unisériées en anneau. Les carpelles mûrs sont libres, sessiles ou courtement stipités, multiovulés, les graines albuminées ou sans albumen.

Le fruit du Sterculia acuminata, arrivé à maturité, est brun, semi-ligneux, arqué, sessile, oblong, bosselé à l'extérieur, lisse ; sa longueur ne dépasse guère 18 centimètres et sa largeur varie entre 6 à 7 centimètres. Le nombre des graines, dites Noix de Kola, renfermées est très variable ; certains fruits en contiennent jusqu'à 16, mais la moyenne n'est guère supérieure à 8 ou 10. Ces graines sont trigones, déformées par leur pression réciproque, de poids variant de 5 à 28 grammes, longues de 2 à 3 cent. 1/2 et larges en moyenne de deux centimètres 1/2. Leur couleur varie du jaune clair au rouge rosé en passant par tous les tons intermédiaires avec tendance à s'accentuer au rouge brun par l'exposition à l'air ; cette variété de tons peut même se retrouver dans les différents lobes cotylédonaires d'une même graine, car chaque graine, dépourvue de périsperme est constituée par un gros embryon, a deux cotylédons entiers ou divisés en segments irréguliers, quelquefois au nombre de huit.

Examinées au microscope, sur une section transversale, les graines présentent un revêtement cuticulaire assez

épais recouvrant une couche épidermique à cellules quadrilatères, qui entoure un tissu cotylédonaire à cellules polygonales munies d'épaisses parois.

La couche spermodermique est caractérisée microscopiquement par des cristaux étoilés d'oxalate de chaux épars dans toute son étendue alors que la partie moyenne présente de grosses poches mucilagineuses et que sa partie interne est sillonnée par des faisceaux fibro-vasculaires. Les cellules du tissu cotylédonaire sont gorgées de grains ovoïdes volumineux d'amidon, et il est facile de caractériser dans ce tissu du tannin, de la protéine et de la graisse.

La récolte de la graine de Kola se fait deux fois par an, la première en mai-juin, la seconde en octobre-novembre. Ce sont les femmes qui se chargent de ce soin. Un arbre de dix ans peut donner par récolte jusqu'à 45 kilogrammes de graines. Celles-ci, enlevées des follicules, sont débarrassées de leur spermoderne et, pour les conserver fraîches, placées dans des paniers tressés d'écorces d'arbres qu'on recouvre avec soin de feuilles de Bal (arbre appartenant à une espèce voisine, le *Sterculia Cordifolia*, remarquable par la dimension, la largeur et l'épaisseur de ses feuilles). Ces feuilles, qu'au besoin on humecte de temps en temps, ont le précieux avantage de préserver les noix de Kola d'une évaporation rapide et permettent de les garder fraîches assez longtemps. On arrive même à les conserver ainsi pendant plusieurs mois, si tous les trente ou quarante jours on a pris le soin de remplacer les feuilles flétries par des feuilles fraîches et si de temps en temps on a vidé les paniers pour en retirer les noix atteintes d'un commencement d'altération. On peut encore procéder à leur conservation prolongée en plaçant les noix bien saines dans du sable fin humecté et contenu dans des pots de grès à l'abri de la chaleur.

Le commerce de la Noix de Kola se fait en Gambie et à Gorée, mais surtout au port d'exportation de Sierra-Leone.

Autant que possible, la Noix de Kola se vend fraîche; c'est dans cet état qu'elle est le plus estimée; elle a une saveur relativement amère et astringente qu'elle perd par la dessication, et cette perte d'amertume semble diagnostiquer dans les propriétés de la noix même une profonde modification. Aussi ce n'est que lorsqu'on a épuisé la limite de conservation des noix dans leur état de fraîcheur et qu'elles commencent à manifester quelques signes d'altération qu'on se décide à les faire sécher par exposition au soleil ou à une douce chaleur artificielle.

Les difficultés inhérentes à sa conservation à l'état frais et la grande estime que les indigènes ont pour la Noix de Kola, qui porte les divers noms de Gourou, Kourou, Ombéné dans le Soudan, Kokkorokou chez les peuplades des bords du Nyanza, Nangoué chez les Momboutous, font que la valeur de ces graines fraîches augmente considérablement à mesure que l'on s'éloigne des pays de production. Ainsi, alors qu'à Saint-Louis la graine de Kola vaut de 15 centimes à 50 centimes la pièce, à Gorée sa valeur n'est jamais inférieure à 30 centimes, quoique dans les pays de production la mesure de 45 kilogrammes n'excède pas 150 francs. Sur les bords du Niger, les tribus intérieures paient 5 francs chaque graine et même celle-ci atteint la valeur d'un esclave quand il est difficile de s'en procurer. Enfin suivant Heckel, certaines peuplades du centre de l'Afrique échangent la Noix de Kola contre son poids de poudre d'or.

L'énorme valeur de la Noix de Kola et le prix attaché à cette graine par les indigènes la fait servir, en dehors de ses indications thérapeutiques, comme base essentielle des marchés, des contrats, de toutes les cérémo-

nies religieuses, judiciaires et politiques. Les souverains s'envoient réciproquement des Noix de Kola blanches en signe de paix et des Noix de Kola rouges comme déclaration de guerre.

L'acceptation d'une proposition matrimoniale exige l'envoi de Noix de Kola blanches ; des noix rouges signifient le refus.

Nous verrons plus loin les effets thérapeutiques et la composition chimique des Noix de Kola, disons cependant dès maintenant que ces effets, lors de l'apparition de la Noix de Kola en thérapeutique, ont paru tout d'abord invraisemblables, mais ensuite tellement hors de contestation que, comme pour toute chose de consommation courante et de valeur pécuniaire relativement élevée, les marchés spéciaux furent envahis par des graines similaires de valeur nulle ou des Noix de Kola inférieures dues à différentes espèces de Sterculia, autres que le Sterculia acuminata.

C'est ainsi que le *Cola Duparquetiana*, du Gabon, les *Cola heterophylla*, *ficifolia*, *cordifolia*, le *Sterculia tomentosa* donnent des graines dont la conformation extérieure les rapproche de la Noix de Kola, mais sur la valeur desquelles les indigènes sont loin de se méprendre.

L'expédition anglaise du Niger a rapporté le fruit du du Sterculia laurifolia, qui serait employé par les indigènes, mais cette assertion ne semble pas être absolument démontrée.

On a trouvé souvent mélangées aux Noix de Kola des graines de *l'Heritiera littoralis*, du *Pentadesma butyracea*, qui n'ont aucune valeur au point de vue strictement médical et qui doivent être triées avec soin pour ne pas affaiblir, par leur présence comme corps inerte, les préparations pharmaceutiques auxquelles les Noix de Kola sont destinées. Ces graines, du reste, sont faciles à distinguer ; celles de l'Heritiera littoralis sont

recouvertes d'un épisperme papyracé jaune brun, sont formées de deux cotylédons inégaux l'un étant de moitié plus petit que l'autre, pèsent de 20 à 25 grammes et ont une saveur légèrement astringente, puis légèrement douceâtre et enfin à peine amère. Les graines du Pentadesma butyracea de la famille des Guttifères, arbre de l'Afrique tropicale, appelé Oddjenjé au Gabon et Butter Tree (arbre à beurre) à Sierra-Leone, possèdent une couleur brun chocolat, ont une surface rugueuse et n'ont ni albumen, ni cotylédons ; leur richesse en matières grasses est telle qu'elles ont de ce fait une saveur et une odeur particulières qui les font facilement reconnaître.

MM. Heckel et Schlagdenhauffen, auxquels nous devons tous ces renseignements sur la Noix de Kola, n'admettent à la rigueur qu'un seul substitutif à la Noix de Kola, et, pour M. Heckel, ce substitutif est très inférieur à la graine vraie et possède en outre des propriétés aphrodisiaques telles que, suivant M. Heckel, il symbolise la luxure : c'est le Kola Bitter, Faux Kola ou Kola mâle, appelé Namizin Goro par les Haoussas, d'après Krauss, et rapporté par M. Heckel à une variété de Guttifère, le *Garcinia Kola*. Les graines de Kola Bitter sont plus petites que les Noix de Kola vraies ; elles possèdent une saveur amère, astringente et surtout aromatique et une odeur faiblement résineuse qui concourent, avec leur couleur jaune-abricot, à les caractériser.

En dehors de ces variétés africaines de Noix de Kola, tant vraies que fausses ou similaires, MM. A. Dohme et Engelhardt ont signalé tout dernièrement, en mai 1896, l'importation de noix de Kola de la Jamaïque, très belles, beaucoup plus grosses que les noix vraies d'Afrique, mais bien moins riches en caféine, puisque, d'après leurs analyses, les noix de la Jamaïque ne contiendraient pas plus de 1.85 de caféine par 100.

Quoiqu'il en soit, il est aujourd'hui relativement facile de se procurer des noix fraîches de Kola. Elles sont, à certaines époques de l'année, même assez abondantes sur le marché français, où elles arrivent surtout par les ports de Marseille, Bordeaux et Nantes. La rapidité des moyens de communication fait qu'elles ne souffrent pas trop du voyage et qu'elles gardent intactes leurs propriétés thérapeutiques. Toutefois, il est utile et même nécessaire, avant de les utiliser en préparations pharmaceutiques, de les trier avec soin.

Nous avons constaté nous-même, que nombre d'entre elles, dans certains paniers, étaient fort altérées par un insecte de l'ordre des Coléoptères; cet insecte, qui se rapproche beaucoup de nos Charançons indigènes, et qui appartient au groupe des Phytonomes exotiques (1), a été présenté par nous, à la fin de 1894, à l'une des séances de la Société d'Études scientifiques d'Angers (2); il creuse des galeries profondes dans les noix de Kola, qui extérieurement ne présentent que peu d'altération, sauf en certains points qui ont la dureté du bois et une couleur brune ridée caractéristique. Quand on essaie de couper l'une de ces graines, elle présente une certaine résistance au couteau qui vient heurter les galeries où s'est réfugié le coléoptère; on trouve alors, soit des larves en train d'évoluer, soit le plus souvent des insectes parfaits, sur le point de s'échapper. Les noix altérées contiennent quelquefois quatre ou cinq de ces parasites. La majeure partie du tissu de la graine est remplacée par une poussière brune qui occupe tous les conduits creusés par cette sorte de charançon. Sur le conseil de M. le docteur Feillé, auquel j'avais montré, en 1896, quelques échantillons de noix attaquées ainsi que des insectes que j'avais recueillis, j'ai envoyé plusieurs de

(1) Je remercie, à ce sujet, M. Surrault, d'Angers, qui a bien voulu mettre à contribution pour moi ses connaissances de zoologue émérite.

(2) *Bulletin de la Société d'Études scientifiques d'Angers*, 1894, séance du 6 Novembre.

ces coléoptères à M. le professeur Joubin, de la Faculté de Rennes ; malheureusement l'envoi est arrivé dans des conditions défectueuses pour la détermination précise de cet insecte et depuis lors, malgré mes recherches ultérieures pour envoyer d'autres échantillons à M. Joubin qui m'avait fait l'honneur de m'en demander, je n'ai pas eu l'occasion de retrouver des Noix de Kola détériorées par ce petit coléoptère dont la présence non constante en grand nombre est due probablement soit à un mauvais procédé de récolte, soit à des années ou saisons favorables à sa pullulation.

En dehors de ces parasites [1], malgré les précautions apportées pour conserver la fraîcheur des noix, il s'en trouve souvent quelques-unes qui commencent à s'altérer et sont couvertes de moisissures ; il est nécessaire de les rejeter, et peut-être doit-on attribuer à ces végétations cryptogamiques l'odeur de moisi prononcée qui caractérise généralement les noix sèches obtenues, comme nous l'avons dit plus haut, par la dessiccation à l'étuve ou au soleil des noix qu'on ne peut plus garder fraîches.

IV. — Etude chimique et effets physiologiques et thérapeutiques

MM. Heckel et Schladenghauffen donnent de la Kola la composition suivante :

Caféine	2.346		12.134
Théobromine. . . .	0.023	Amidon	33.754
Tannin.	1.618	Gomme	3.040
Corps gras	0.585	Matières colorantes.	2.561
Rouge de Kola . . .	1.292	Matières proétiques	6.761
Glucose	2.875	Cellulose et eau d'hydratation. . . .	41.750
Sels fixes et cendres	3.395		
	12.134		100.000

(1) M. le professeur Heckel, à la bienveillance duquel j'avais eu recours pour avoir quelques renseignements à ce sujet, m'a informé que M. le docteur Macloud, chef du Service de Santé à Komkry (Guinée française), lui a annoncé, il y a quelques mois, qu'il avait des notes intéressantes sur les parasites des Kolas. Je ne sais si M. le docteur Macloud a fait part de ses recherches au moment où j'écris ces lignes, et si le Phytonome de la Kola a été signalé par lui. (P. L).

MM. Chodat et Guye de Genève [1] ont constaté que la Noix de Kola contient de l'oxyde de fer, de l'acide phosphorique (14 0/0 des cendres), du protoxyde de manganèse (1.03 0/0 de cendres).

Il résulte des chiffres de MM. Heckel et Schladenghauffen que la Kola est le végétal qui renferme le plus de caféine; en effet, la sorte de café, dite Java gris, qui en contient le plus ne titre que 2.21 0/0 de caféine pour cent et le thé Pekao n'atteint que rarement des proportions supérieures, la moyenne de la richesse en caféine des thés de Chine oscillant autour de 1 gr. 50 à 2 grammes pour cent.

En présence de ces chiffres, il était naturel de penser que, dans la Noix de Kola, le rôle thérapeutique le plus important était dévolu à la caféine et c'est ce que n'ont pas manqué de faire les auteurs qui, les premiers, ont étudié les effets physiologiques des fruits du Sterculia acuminata.

Lors d'une des premières communications qu'il fit à l'Académie pour appeler l'attention du Corps médical sur les propriétés remarquables de la Noix de Kola, le professeur Heckel attribua l'activité médicamenteuse de cette plante, non seulement à la caféine, mais encore à un principe mal connu, le Rouge de Kola, qu'il avait signalé dès 1883 dans un article paru dans le *Journal de Chimie et de Pharmacie*. Cette opinion souleva une vive discussion à l'Académie et le professeur Germain Sée qui venait de communiquer son travail sur les médicaments d'épargne, ainsi que le professeur Colin, du Val-de-Grâce, persistant à ne voir dans la Noix de Kola que la caféine et le théobromine qu'elle contient, contestèrent énergiquement les affirmations du professeur de Marseille. Celui-ci n'en continua pas moins ses études sur le Rouge de Kola, lui attribuant une action prépon-

(1) *Archives des Sciences physiques et naturelles* de Genève. 1886.

dérante comme agent suspenseur de la fatigue musculaire résultant des grandes marches ou de longs et pénibles exercices. Ce Rouge de Kola, dit-il, est un principe encore mal défini comme fonction chimique, mais d'une préparation facile ; il peut être rapproché du rouge cinchonique qui a été le réservoir commun d'où sont sortis tant d'alcaloïdes nouveaux du quinquina, dont l'action et la composition chimique sont bien connues aujourd'hui.

M. le Professeur Dubois, de Lyon, communiqua le 22 septembre 1891 à l'*Association française pour l'avancement des sciences* les résultats de ses premières recherches sur le Rouge de Kola, faites à l'aide de la méthode graphique et établissant nettement que le Rouge de Kola a, même à faible dose, une action neuromusculaire supérieure à celle de la Poudre de Kola. A l'appui de sa communication le professeur Dubois produisit des tracés ne laissant subsister aucun doute sur ce point.

Inspiré par M. Dubois, M. le docteur Marie résuma dans un travail paru en 1892 sous le titre : *Etude expérimentale et comparée de l'action du Rouge de Kola, de la Caféine et de la Poudre de Kola*, les recherches entreprises par lui au laboratoire de physiologie de la Faculté des Sciences de Lyon.

Vingt-sept expériences sur des sujets différents, appuyées notamment de l'emploi du dynamomètre et de l'ergographe de Mosso, amenèrent l'auteur à conclure formellement de la façon suivante :

1° « La *Poudre de Kola* exerce sur la fatigue musculaire une action modératrice évidente ; elle agit à la fois sur le nombre et l'intensité des contractions et permet de fournir un travail soutenu.

2° La *Caféine* semble n'agir que sur la hauteur et par conséquent sur la force des contractions ; elle l'accroît sensiblement, mais son effet est de courte durée et

le muscle s'épuise rapidement et souvent plus qu'à l'état normal.

3° Comme la Poudre de Kola, le *Rouge de Kola*, même à doses minimes, augmente d'une façon très notable l'intensité et la durée des contractions musculaires. L'action de ces deux substances présente de nombreux caractères d'analogie et les différences qui les séparent ne sont que des différences de degré.

4° L'action de la Poudre de Kola est due en majeure partie au Rouge de Kola qu'elle renferme. Sans doute, la Caféine augmente la résistance à la fatigue en tonifiant l'organisme, en régularisant les fonctions circulatoire et respiratoire, mais le *Rouge de Kola exerce seul sur la contraction musculaire une action propre qui lui est incontestable.* »

Ces conclusions coïncident exactement avec le résultat des premières expériences de Heckel, auquel en résumé revient entièrement l'honneur d'avoir mis ce fait en lumière.

Le docteur Knebel, travaillant le même sujet au laboratoire pharmaceutique de l'Université d'Erlangen, est venu corroborer les recherches de MM. Heckel, Dubois et Marie en apportant un élément de plus : la composition chimique du Rouge de Kola. Ces recherches datent de 1892.

Le Rouge de Kola, soluble dans l'alcool, serait un glucoside que le docteur Knebel appelle du nom de Kolanine donnant facilement par sa décomposition, sous l'influence d'un ferment approprié qui serait dans la noix même la laccase suivant M. le professeur Carles de Bordeaux ou dans les masticatoires de noix fraîches la salive elle-même suivant Knebel : de la caféine, de la théobromine, du tannin et du glucose. Ce Rouge de Kola ou kolanine, comme l'a établi, en

juillet 1896 [1], M. le docteur Carles, se retrouve surtout dans l'alcoolature récente de Kola, de même que les alcaloïdes.

En outre de ces principes, la Noix de Kola contient encore du tannin auquel il est permis d'attribuer un rôle thérapeutique. Le docteur Duriau, médecin-chef de l'Hospice de Dunkerque, cité par M. le docteur Monnet [2], a constaté maintes fois le bénéfice du tannin de la Kola dans le traitement des diarrhées chroniques; il en est de même de MM. Huchard, Dujardin-Beaumetz, Cunéo, médecin de la marine. N'y aurait-il pas là une action antiseptique de l'acide kolatannique analogue à l'action de l'acide cafétannique constatée et mise en évidence dans un travail de J. D. Prosorowsky, en 1893 ? Signalons, en passant, l'action que Mialhe attribue au tannin dans le traitement des albuminuries.

Enfin la Kola, de par les corps gras, la glucose, l'amidon, que M. le professeur Pouchet regarde comme le principal élément alimentaire et dont à son cours il fait ressortir le pouvoir nutritif, la gomme et les matières protéiques qu'elle contient, est un véritable aliment et de plus un aliment complet (Heckel).

Quoiqu'il en soit et laissant de côté les discussions théoriques sur l'action prépondérante de tel ou tel des différents principes que l'analyse chimique nous a révélés dans la Noix de Kola, il importe surtout au clinicien de connaître exactement ses effets physiologiques et ses indications thérapeutiques. Pour nous, ces effets doivent être attribués à l'ensemble des différents agents condensés et synthétisés, en quelque sorte, suivant une proportion sensiblement constante dans l'organisme végétal vivant qu'est la noix fraîche, la seule qui, de l'avis de tous les expérimentateurs, se soit

(1) *Pharmacologie des Kolas*. Société de Pharmacie de Bordeaux, 1896.
(2) Monnet. *La Kola. Thèse de Paris*, 1884.

montrée véritablement active, à un tel point que le docteur Gustave Le Bon qui, sur lui-même et sur les personnes de son entourage dans ses diverses expéditions en Asie a essayé comparativement l'usage des noix sèches et des noix fraiches, demande à ce que les *noix sèches soient absolument bannies* des officines.

Outre l'action d'épargne qu'elle exerce sur la nutrition générale, action dont le résultat est un travail égal pour un effort moindre et par conséquent une désassimilation ralentie grâce à une meilleure utilisation des réserves alimentaires se traduisant par une moindre élimination d'urée, la Noix de Kola agit sur le cœur et le système circulatoire.

Sous son influence, les battements du cœur sont plus réguliers et la pression sanguine est augmentée ainsi qu'il résulte de nos propres expériences et des tracés sphygmographiques reproduits par Monnet. Le pouls augmente pendant la première heure (1) qui suit son ingestion, diminue bientôt pour revenir après dix heures à son chiffre normal. La diurèse est augmentée d'une façon évidente, suivant Monnet et d'après les recherches faites sur nous-même et quelques personnes de notre entourage où l'augmentation a été sensiblement égale à 1 8 du volume total. L'acidité urinaire est diminuée, 2.45 au lieu de 3.64 ; l'urée également diminuée de 29.52 à 22.23. L'acide phosphorique reste a peu près stationnaire et pour Kotliar même cet élément serait diminué. Nous avons trouvé les chiffres 3.28, puis 3.20. Pour ce dernier expérimentateur, le chlore serait augmenté.

On a attribué à la Kola une action sur les fibres musculaires lisses dont elle augmenterait la contractilité. Peut-être faut-il voir dans cette action la cause de la

(1) M. Edmond Papin, interne du service de clinique à l'Hôtel-Dieu d'Angers m'a prêté son obligeant concours pour prendre quelques tracés et la vitesse du pouls des malades que nous avons examinés, je l'en remercie bien sincèrement.

pollakiurie que nous avons constatée chez les personnes soumises à la Kola.

Quant à son action si remarquable sur la fatigue et l'essoufflement résultant des grandes marches, dont les résultats ont été maintes fois constatés et qui ont paru si évidents que Heckel a pu considérer l'introduction de la Noix de Kola dans l'armée française comme une question d'ordre patriotique (1), elle se confond avec les effets toniques qu'elle exerce sur le cœur par l'action neuro-musculaire due, suivant Heckel, au rouge de Kola.

Les fonctions digestives sont également améliorées. La Noix de Kola agit en effet d'abord comme sialagogue et excitant la sécrétion salivaire et favorise la digestion soit en augmentant, comme eupeptique, la sécrétion des sucs stomacaux, soit en excitant les fibres lisses de l'estomac et en réveillant ainsi la contractilité de cet organe.

Les heureux effets qu'elle a paru produire dans la tuberculose (Monnet) sont dus probablement autant à cette action bienfaisante sur l'estomac qui a permis de suralimenter les malades qu'à son action sur la nutrition générale, action modératrice de la déperdition organique.

Nous avons déjà vu ce qu'il fallait penser de son action sur les diarrhées chroniques, en particulier sur les diarrhées des pays chauds. (Cunéo, médecin de Marine).

Heckel et Schlagdenhauffen considèrent la Kola comme aphrodisiaque mais d'autre part le docteur Gustave Le Bon nie cette propriété. Nous pensons qu'elle serait simplement due chez ceux qui l'ont observée au

(1) « En faisant cette communication, j'ai pour but de faire cesser sur cette question de Kola comme aliment stratégique, toute prévention et tout malentendu préjudiciables aux intérêts de l'armée française » Heckel (*Académie de Médecine*).

« La Noix de Kola est en usage dans le contingent militaire allemand de la colonie de Cameroon » (Chodat et Guye — 1886).

relèvement général de l'organisme, ainsi que le fait se produit chez les malades soumis au glycérophosphate de chaux ou aux injections brownséquardiennes.

En résumé, on obtient grâce à la Kola :

1° Une amélioration de la nutrition générale par meilleure utilisation des matériaux azotés et diminution de la déperdition organique ;

2° Une amélioration des fonctions digestives, leur régularisation et même la disparition d'anorexies rebelles ;

3° Une action tonique sur le cœur avec diurèse ;

4° Enfin une résistance beaucoup plus considérable à la fatigue musculaire, particulièrement à celle qui résulte des grandes marches, des ascensions et des travaux pénibles et prolongés.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

DE L'ASSOCIATION DE LA KOLA ET DU GLYCEROPHOSPHATE DE CHAUX

Si nous comparons les effets physiologiques de la Kola avec ceux obtenus par l'emploi du glycérophosphate de chaux, nous trouvons un grand nombre d'indications communes que nous allons passer en revue et qui du reste ont suffisamment frappé l'attention des thérapeutes pour que le docteur Robin et M. le professeur Gay, de Montpellier, aient déjà pensé à les associer dans les formules courantes qu'ils ont données des préparations glycérophosphatées.

La première des indications du glycérophosphate de chaux vise la déchéance organique aussi bien dans les actes désassimilateurs que dans les actes d'oxydation.

Le glycérophosphate de chaux activant, comme nous l'avons vu, la nutrition générale par l'intermédiaire du système nerveux et la Kola diminuant la désassimilation tout en permettant un effort égal, l'association de ces deux substances sera donc indiquée dans les cas où il y aura intérêt à rétablir l'équilibre rompu par une nutrition insuffisante ou une dénutrition trop active, soit même par ces deux phénomènes. Certaines formes de chlorose, où toutes les fonctions sont languissantes, sont tributaires de cette indication ; il en est de même de la tuberculose pulmonaire où, comme nous l'avons vu, la Kola agit non seulement en exerçant sur la déperdition organique une action modératrice, mais en favorisant encore la digestion et en augmentant l'appétit des malades.

Dans le brightisme, la Kola sera également un adjuvant du glycérophosphate de chaux ; comme lui, elle améliorera l'état général tout en soutenant le cœur et en augmentant la diurèse par la caféine et la théobromine qu'elle contient, sans parler de l'action bienfaisante qu'on a attribuée au tannin dans cette affection (Mialhe, Dujardin-Beaumetz). Il en sera de même dans les albuminuries phosphaturiques. Comme le glycérophosphate de chaux, la Noix de Kola sera également indiquée dans les dyspepsies avec insuffisance gastrique et hypochlorhydrie, son amertume activant la sécrétion gastrique et son action sur les fibres lisses combattant l'atonie stomacale liée si souvent à cette sorte de dyspepsie.

Enfin, chez les vieillards affaiblis, l'association de ces deux médicaments à effets se complétant, nous semble être absolument indiquée. J'ai maintes fois vu sous leur influence nous a souvent répété le docteur Legendre, la débilité cardiaque si fréquente chez les personnes âgées s'améliorer rapidement, l'essoufflement diminuer et les œdèmes disparaître.

La deuxième indication de l'association de la Kola et du glycérophosphate de chaux a trait à la déchéance du système nerveux. Comme celui-ci, la Kola est par excellence le médicament de l'hyposthénie nerveuse et, si leurs voies sont différentes, leurs résultats sont tellement identiques que là encore leur association semble s'imposer. Leur emploi simultané sera donc indiqué principalement : dans les convalescences des maladies aigues où sous leur influence toutes les fonctions semblent renaître ; dans les diverses formes de la neurasthénie, soit qu'elle succède à la phosphaturie, aux dyspepsies avec insuffisance gastrique, soit qu'elle procède de fatigues intellectuelles avec surmenage nerveux. Comme le phosphoglycérate de chaux, la Kola aiguise l'intelli-

gence et rend plus apte aux travaux de l'esprit. Cette action serait due, d'après Huchard, à une circulation cérébrale plus active. (1)

Nous dirons de l'association de la Kola avec le glycérophosphate de chaux ce que nous avons déjà dit de ce médicament seul, savoir : qu'elle ne s'adresse pas à telle ou telle entité morbide en particulier, mais que sous son influence l'état général des malades s'améliore, les mettant ainsi à même de résister et de triompher souvent de l'affection dont ils sont atteints.

Les observations que nous donnons plus loin et qui sont relatives aux expériences que nous avons entreprises sur quelques malades, mis obligeamment à notre disposition par M. le professeur Feillé de l'École d'Angers dans son service de clinique de l'Hôtel-Dieu, nous font voir que, malgré la dissemblance des affections, les malades ont vu leurs forces accrues d'une façon très manifeste ; les tableaux d'analyses urologiques (2) qui sont annexés à ces observations démontrent également que l'action d'épargne de la Kola a été presque immédiate, comme il est facile de le constater par la diminution d'urée, et que sous l'influence prolongée et combinée des deux médicaments l'acide urique a sensiblement diminué alors que l'oxydation des matériaux azotés traduite par l'élimination d'urée devenait plus complète.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I. — Service de clinique. — Chef de service, M. le professeur FEILLÉ.

B....., Eugénie, 20 ans, ouvrière en chaussures. Entrée le 24 novembre 1896, Hôtel-Dieu d'Angers, lit n° 3, salle Sainte-Anne.

Antécédents héréditaires et collatéraux. — Père mort vers 43 ans de pneumonie; mère morte vers 43 ans de tuberculose; une sœur de 30 ans bien portante.

(1) Docteur Monnet. Thèse de Paris.
(2) Ces analyses ont été faites dans mon laboratoire avec le concours bien dévoué de mes élèves, MM. G. Jeannon et A. Pirard, que je suis heureux de remercier.

Antécédents personnels. — Orpheline à 13 ans, elle entre dans le pensionnat de Nazareth d'où elle sort à 18 ans ; sans jamais y avoir été malade, elle a cependant été toujours affaiblie et anémiée. Depuis l'âge de 15 ans, elle se plaint d'étourdissements, parfois de surdité, de lassitude dans les jambes et dans les articulations; elle prétend que la station debout lui occasionne des maux de cœur.

La menstruation se fait à 18 ans, difficile, violemment douloureuse; les règles n'apparaissent que de loin en loin à des intervalles inégaux, peu abondantes, peu colorées, durant de 2 à 3 jours.

Leucorrhée. — La malade dit avoir souffert dans son enfance de pertes blanches.

Etat actuel. — La malade est pâle, profondément anémiée, elle se plaint d'étourdissements, de lassitude dans les jambes et les articulations qui lui enlève la possibilité de se livrer au moindre travail musculaire.

Elle est mise au traitement kola-glycérophosphaté calcique le 8 janvier. Glycérophosphate de chaux 1 gr., alcoolature de kola 10 gr., vin de Banyuls 60 gr.

Le tableau ci-dessous résume les essais urologiques et dynamométriques effectués avant et pendant la durée de traitement.

OBSERVATION N° 1 — SALLE SAINTE-ANNE N° 3

DATE DE L'ANALYSE	OBSERVATIONS	Volume de 24 heures	Matières fixes à 100° par 24 heures	Acidité évaluée en S O 4 H par 24 heures	Chlore évalue en Chlorure sodique par 24 heures	Urée par 24 heures	Acide Urique par 24 heures	Acide phosphorique par 24 heures	INDICATIONS du Dynamomètre — Main droite	Main gauche
7 Janv.	AVANT TRAITEMENT	2 lit. 200	59 90	1 60	19 58	22 52	0 587	1 65	18 »	18 1/2
8 id.	Traitement Glycérophosphate de Chaux ...... 1 gr. Alcoolature de Kola 10 — Vin de Banyuls 60 — par 24 heures	1 lit. 750	52 32	0 857	18 55	15 19	0 511	1 52	19 »	21 »
9 id.		2 litres.	53 10	1 16	21 »	15 96	0 62	2 50	» »	» »
10 id.		1 lit. 750	» »	1 78	17 50	17 92	0 49	1 78	19 1/2	22 »
11 id.		1 lit. 300	» »	1 339	16 90	23 30	0 461	2 106	19 1/2	22 »
12 id.		1 lit. 850	» »	1 01	20 72	21 79	0 481	2 035	19 »	21 »
13 id.		1 lit. 350	56 38	1 32	14 85	19 413	0 445	1 944	19 »	21 »

RÉFLEXIONS. — Cette observation paraît peu concluante ; il est cependant à remarquer que sous l'influence du traitement l'urée a d'abord diminué et que, malgré cette diminution notable, la force musculaire mesurée au dynamomètre n'a pas cessé de s'accroître. L'acidité urinaire comme l'acide urique ont diminué et la diminution de ce dernier élément coïncidant avec la

progression de l'urée indique donc que l'oxydation des matières protéiques a été plus parfaite. Cette malade d'ailleurs s'est trouvée un peu plus forte et a pu aider l'infirmière à faire quelques travaux dans la salle.

OBSERVATION II — (Service de la clinique. — Chef de service, M. le professeur FEILLÉ.

F....., Marie, 16 ans, giletière. Entrée le 26 décembre 1896, Hôtel-Dieu d'Angers, salle Sainte-Anne, lit nº 19.

Antécédents héréditaires et collatéraux. — Père alcoolique, mort à 49 ans de congestion cérébrale.

Mère âgée de 46 ans, en bonne santé relative. Genou ankylosé.

Un frère de 26 ans, militaire.

Un frère de 21 ans, probablement tuberculeux.

Antécédents personnels. — Jamais malade dans son enfance, mais toujours faible. Réglée à 15 ans. Menstrues irrégulières, douloureuses, abondantes. La malade tousse un peu, nerveusement dit-elle ; depuis l'âge de 14 ans, elle se plaint fréquemment d'un point de côté qui a été l'occasion de son entrée à l'hôpital.

Etat actuel. — La malade se plaint toujours de son point de côté et de douleurs dans le dos. Rien aux poumons. L'appétit est presque nul et les digestions sont difficiles. Cet état s'est considérablement amélioré sous l'influence du traitement institué par le chef de service : acide arsenieux, morphine, belladone et magnésie. Elle est soumise au traitement kola-glycérophosphaté le 8 janvier et prend par 24 heures un gramme de glycérophosphate de chaux, 10 grammes alcoolature de kola dans 60 gr. vin de Banyuls.

OBSERVATION Nº II — SALLE SAINTE-ANNE Nº 19

DATE DE L'ANALYSE	OBSERVATIONS	Volume de 24 heures	Matières fixes à 100° par 24 heures	Acidité évaluée en SO4H par 24 heures	Chlore évalué en Chlorure sodique par 24 heures	Urée par 24 heures	Acide urique par 24 heures	Acide phosphorique par 24 heures	INDICATIONS du Dynamomètre: Main droite	Main gauche
7 Janv.	AVANT TRAITEMENT	1 lit. 300	59 40	1 764	21 78	23 058	0 72	2 70	24 »	25 »
8 id.	* La malade a eu un peu de fièvre due à une légère angine. TRAITEMENT Glycérophosphate de chaux 1g. Alcoolature de Kola.... 10 - Vin de Banyuls........ 60 - par jour.	1 lit. 950	63 76	1 417	18 905	19 987	0 713	2 379	29 »	31 »
9 id.		1 lit. 750	59 85	1 96	18 37	17 92	0 712	2 712	» »	» »
10 id.		* 1 l. 950	60 68	1 89	18 52	19 968	0 78	2 18	27 »	29 »
11 id.		* 1 l. 200	67 51	1 296	17 40	23 89	0 504	2 42	27 »	29 »
12 id.		1 litre	» »	1 »	15 3	23 56	0 395	2 37	29 »	31 »
13 id.		1 lit. 300	62 92	1 22	14 43	19 98	0 312	2 04	31 »	34 »

Le malade a quitté l'hôpital le 15 Janvier.

RÉFLEXIONS. — Chez cette malade, le chlorure de sodium a un peu diminué, ce qui s'explique si l'on remarque qu'elle a été atteinte au cours du traitement d'une légère angine aiguë et que physiologiquement le mouvement fébrile consécutif a influencé les chlorures en même temps que l'alimentation a été diminuée. Comme dans l'Observation I, l'urée diminue au début pour augmenter quelques jours après et revenir au taux normal, alors que l'acide urique reste diminué, ce qui tend à prouver que l'assimilation est restée plus complète. L'acide phosphorique restant en décroissance, malgré l'ingestion de glycérophosphate de chaux, il y a donc lieu de penser que ce dernier s'est fixé dans l'organisme. L'acidité urinaire est considérablement diminuée. Enfin, le dynamomètre accuse dans les forces une progression constante notable.

La malade est sortie de l'hôpital, quelques jours après ce traitement, très améliorée.

OBSERVATION III. — Service de la Clinique. — Chef de service, M. le professeur Feillé.

G....., Auguste, 17 ans 1/2, cultivateur. Entré le 24 novembre 1896, à l'Hôtel-Dieu d'Angers, salle Saint-Paul, lit nº 3.

Antécédents héréditaires inconnus.

Antécédents personnels. — Rougeole à 6 ans ; à 14 ans, séjour de trois semaines à l'hôpital pour anémie, faiblesse, perte de forces, surmenage physique, sans caractère spécial bien défini, amélioré par hydrothérapie.

Le 24 novembre, G... a ressenti une douleur violente dans la hanche après un travail pénible, est entré de suite à l'hôpital où la cuisse, puis la jambe ont été presque immédiatement le siège d'un gonflement douloureux considérable. On diagnostique phlébite et on prescrit repos et applications de collodion.

Etat actuel. — La phlébite est considérablement améliorée ; le malade se lève une heure par jour, mais son état général est médiocre et il est soumis au vin de quinquina ferrugineux et au chlorhydro-phosphate de chaux pour remédier à cette faiblesse générale.

Le 8 janvier, G... prend le traitement kola-glycérophosphaté calcique.

OBSERVATION N° III SALLE SAINT-PAUL N° 3

DATE de L'ANALYSE	OBSERVATIONS	Volume de 24 heures	Matières fixes à 100° par 24 heures	Acidité évaluée en SO4H par 24 heures	Chlore évalué en chlorure sodique par 24 heures	Urée par 24 heures	Acide urique par 24 heures	Acide phosphorique par 24 heures	INDICATIONS du Dynamomètre Main droite	Main gauche
7 Janv.	AVANT TRAITEMENT	1 lit.700	69 27	2 90	25 5	23 95	0 38	2 55	33 »	39 »
8 id.	Traitement : Glycérophosphate de chaux........ 1 gr. Alcoolature de Kola 10 — Vin de Banyuls.... 60 — par jour	2 lit.050	77 49	2 55	30 7	20 99	0 963	2 60	39 »	39 »
9 id.		1 lit.750 sueurs la nuit	72 10	2 73	21 85	20 16	0 717	3 01	» »	» »
10 id.		1 lit.750 sueurs la nuit	75 28	2 81	24 67	26 09	0 165	3 15	42 »	42 »
11 id.		1 lit.600	» »	2 80	26 40	30 73	0 310	3 01	43 »	43 »
12 id.		1 lit 800	» »	1 56	28 98	25 88	0 723	2 826	13 »	43 »
13 id.		2 litres	69 40	2 06	28 »	24 96	0 510	2 50	44 »	44 »

RÉFLEXIONS. — Cette observation est typique. L'influence de la Kola se fait toujours sentir immédiatement, précédent l'action du glycérophosphate de chaux, par l'augmentation de volume et la diminution de l'urée, mais celle-ci augmente de nouveau pour reprendre la normale, tandis que l'acide urique diminue progressivement et que l'action du glycérophosphate de chaux se manifeste par la diminution de l'acidité et l'augmentation notable des chlorures, sans que l'élimination de l'acide phosphorique soit sensiblement accrue. Le dynamomètre accuse une progression continue et considérable des forces ; le malade dit avoir retrouvé sa vigueur normale et ne cesse de demander sa sortie de l'hôpital, qui lui est refusée à cause de la non complète guérison de la phlébite.

OBSERVATION IV. — (Service de la clinique. — Chef de service, M. le professeur FEILLÉ.

X....., âgé de 17 ans 1/2, domestique de ferme. Entré le 20 novembre 1896, salle Saint-André, lit n° 1. Hôtel-Dieu d'Angers.

Antécédents héréditaires. — Père de 48 ans bien portant. Mère de 48 ans bien portante. Un frère mort de maladie inconnue vers trois ou quatre mois. Une sœur 19 ans, bien portante. Un frère de 15 ans, peu fort, sorti de l'hôpital il y a un mois et demi. Un frère de 9 ans tuberculeux ? Un frère de 6 ans, bien portant.

Antécédents personnels. — A 14 ans, congestion pulmonaire probable, après laquelle le malade a toussé continuellement et n'a cessé de s'affaiblir, a attendu trois mois avant de se faire soigner puis est entré à l'hôpital dans différents services sans grande amélioration. Le 20 février, le malade est entré dans le service de M. le docteur Feillé où, pendant deux mois et demi, il a été soumis au traitement de l'huile de foie de morue et aux lavements créosotés, en est sorti sur sa demande, se trouvant beaucoup mieux, mais toussant toujours beaucoup et reprenant péniblement ses forces. Est rentré de nouveau vers le milieu de l'année à l'hôpital, en est sorti amélioré, au bout de cinq semaines, après traitement au vin créosoté, arseniate de soude et phosphate de chaux.

Il rentre le 20 novembre, toussant davantage, dans la salle Saint-André, expectorant beaucoup, sans jamais avoir craché de sang.

Etat actuel. — Les deux poumons sont atteints au sommet. Le malade se plaint de douleurs dans les deux épaules. Battements de cœur assez fréquents. Pas de fièvre. L'appétit est relativement bon, la digestion assez facile, selles régulières.

8 Janvier, le malade prend par 24 heures un gramme de glycérophosphate de chaux, 10 grammes d'alcoolature de kola dans 60 grammes de vin de Banyuls.

OBSERVATION N° IV — SALLE SAINT-ANDRÉ N° 1

DATE DE L'ANALYSE	OBSERVATIONS	Volume de 24 heures	Matières fixes à 100 par 24 heures	Acidité évaluée en SO^4H par 24 heures	Chlore évalué en chlorure sodique par 24 heures	Urée par 24 heures	Acide urique par 24 heures	Acide phosphorique par 24 heures	INDICATIONS du Dynamomètre — Main droite	Main gauche
7 Janv.	VANT TRAITEMENT	1 lit.300	71 76	2 22	20 8	24 97	0 416	2 223	24 »	23 »
8 id.	Traitement : Glycérophosphate de chaux .... 1 gr. Alcoolature de Kola. 10 — Vin de Banyuls.... 60 — par jour	1 litre sueurs la nuit	74 »	1 42	18 70	20 50	0 39	1 95	27 »	26 »
9 id.		1 litre sueurs la nuit	76 1	1 66	16 50	20 50	0 41	1 82	» »	» »
10 id.		1 lit.400	» »	1 56	19 80	22 55	0 35	1 65	28 »	27 »
11 id.		0 lit.970 sueurs la nuit	» »	1 56	17 65	22 08	0 378	1 697	29 »	27 »
13 id.		1 lit.200 pas de sueurs	» »	1 64	13 20	26 12	0 312	2 10	30 »	28 »

RÉFLEXIONS. — Chez ce malade, dont l'affection n'offre aucun doute, la désassimilation est excessive et sous l'influence des sueurs nocturnes, très abondantes au début du traitement, il est naturel que le volume urinaire ait diminué. Toutefois, il est facile de constater que l'assimilation est plus complète au point de vue de l'oxydation parfaite des matières azotées ; la proportion d'acide phosphorique ne varie pas; au contraire, elle diminue sensiblement, ce qui prouve que, sous l'influence du glycérophosphate de chaux, les organes riches en phosphore ne subissent pas de dénutrition. Si, d'autre part, le chlorure de sodium est légèrement diminué, les chiffres d'acidité urinaire et d'acide urique démontrent que les oxydations ont été favorisées.

Comme dans les analyses I et II, le chlore est diminué assez sensiblement; nous ne devons pas oublier que la Kola ne serait pas étrangère à ce fait, si l'on s'en rapporte aux expériences de E. Kotliar dont nous avons déjà parlé et si, comme l'a établi M. Portes, pharmacien en chef de l'Hôpital Saint-Louis[1] dans une étude chimico-biologique du glycérophosphate de chaux, les oscillations du chlore sont, sous l'influence de ce médicament, extrêmement variables. A ce sujet même M. Portes se demande si « l'excitation d'assimilation constatée, pouvant avoir pour cause le sel marin et l'utilisation possible, dans le tissu osseux de ce chlorure, sous forme phospho-chlorurée calcique, ne seraient pas l'hypothèse la plus vraisemblable. » L'accroissement des chlorures, au contraire, dans l'Ob. III, a pour cause l'apport dans l'organisme d'une plus grande masse d'aliments.

Enfin, pour la présente observation, nous constatons également une augmentation notable des forces au dynamomètre.

(1) La *Chronique Médicale* (nos 8, 11 et 12).

Les résultats obtenus concordent donc exactement et cette concordance dans l'action de l'administration simultanée de la Kola et du glycérophosphate de chaux au point de vue surtout de l'augmentation des forces, vient confirmer une fois de plus par l'expérience l'utilité de l'association de ces deux médicaments, qu'ont si bien reconnue déjà M. le docteur A. Robin et M. le professeur Gay, de Montpellier.

Cet accroissement de forces, mesuré au dynamomètre, a été tellement sensible chez nos malades qu'un des externes du Service M. Canonne s'est spontanément soumis à ce traitement et a pu constater chez lui des résultats identiques. Nous le remercions ici bien vivement de s'être prêté à cet essai en même temps que de l'extrême obligeance qu'il a apportée à nous aider dans nos expériences.

PHARMACOLOGIE

Comme nous l'avons dit plus haut (p. 43 et suiv.) c'est à la Noix de Kola fraîche exclusivement qu'il faut s'adresser. Et ceci ressort des travaux du docteur Monnet et des professeurs Heckel et Schlagdenhauffen et même des récits des explorateurs, le docteur Gustave Le Bon notamment. « Quand les noix viennent à se piquer, dit le docteur Monnet, on les sèche ». « Les nègres, dit Heckel, substituent aux noix vraies de fausses Kolas desséchées, sans aucune action. » Les noix sèches, dit le docteur Gustave Le Bon, devraient être bannies des officines. » Pour toutes nos expériences, nous nous sommes servi d'alcoolature récente de Kola, c'est-à-dire de noix fraîches traitées par l'alcool, additionnée à du vin de Banyuls. Cette façon de traiter et d'employer les noix fraîches de Kola nous semble être la méthode de choix; elle est du reste indiquée comme préparation dominante par Dujardin-Beaumetz (1) et le docteur Carles (2) de Bordeaux, quoique hostile à l'alcoolature à cause de l'âcreté de l'huile essentielle qui s'y dissout, considère le traitement des noix fraîches par l'alcool comme empruntant aux noix mêmes le plus de principes : rouge de Kola, alcaloïdes, etc.

Chacun de nos malades prenait par jour : glycérophosphate de chaux 1 gramme et alcoolature de Kola 10 grammes dans vin de Banyuls 60 grammes ; ces doses ne nous semblent pas devoir être dépassées.

Le seul inconvénient des préparations de Kola fraîche est leur astringence et leur goût légèrement âcre, aussi ne sommes-nous pas surpris de voir les formules habituelles de M. le docteur Robin contenir un sirop d'agré-

(1) *Médications nouvelles*, 1886.

(2) *Pharmacologie des Kolas*, 1896, Société de Pharmacie de Bordeaux.

ment, de cerises ou de groseilles, dont l'acidité du reste facilite la solution des glycérophosphates qu'il leur associe. M. le professeur Gay, de Montpellier, corrige sensiblement cet inconvénient par l'addition aux glycérophosphates de chaux et à l'extrait de Kola, d'extrait aromatique d'écorces d'oranges amères avec un peu d'acide citrique.

Pour notre part, nous croyons qu'il est facile de remédier aux divers inconvénients provenant tant du glycérophosphate de chaux que de l'âcreté des noix de Kola. Tout d'abord, on peut parfaitement administrer séparément l'un et l'autre de ces agents thérapeutiques et si l'on veut, dans une même préparation, associer ces deux médicaments, il suffit de se rappeler que :

1° La solubilité du glycérophosphate de chaux et des divers glycérophosphates, dans des proportions qu'on peut toujours déterminer extemporanément, est complète et exacte dans les liquides à acides d'origine végétale, comme le sirop de cerises suivant les formules de M. le docteur Robin, ou les vins dits de liqueur suivant les formules données par Merck de Darmstadt, de même que dans les liquides acidifiés, comme le propose M. le professeur Gay de Montpellier.

2° Que l'alcool ne peut constituer un obstacle à la dissolution des glycérophosphates, quand il n'y en a pas un excès qu'il est facile du reste de mesurer pour chaque préparation en particulier, comme nous l'avons démontré plus particulièrement pour le glycérophosphate de chaux.

3° Que la méthode de choix pour obtenir en solution de la Kola tous les principes médicamenteux utiles est son traitement à l'état frais par l'alcool.

4° Que les vins dits de liqueur riches ou au besoin enrichis d'acide citrique sont indiqués pour associer, dans une même préparation, à l'état de dissolution les glycérophosphates de chaux et les principes actifs de la Kola, d'autant plus que leur goût spécial corrige presque

entièrement l'âcreté de la noix fraîche, et que le *Codex* de 1895 en conseille d'ailleurs l'emploi dans son Supplément.

Enfin, disons en terminant pour les cliniciens thérapeutes qui considèrent comme un devoir, et nous partageons cet avis, d'apporter aux malades le remède sous la forme la moins désagréable, que l'on arrive parfaitement à masquer le goût âcre de la Kola, si cette saveur est insurmontable pour certains palais, par l'addition d'une quantité de Coca relativement faible qui ne peut qu'aider le malade à supporter mieux la médication et dont les propriétés bien connues, depuis les travaux de Unanne, Colombe, Gazeau, Demarle, B. Corbeau, ne peuvent que concourir à accentuer les résultats thérapeutiques attendus de l'administration simultanée du glycérophosphate de chaux et de la Noix fraîche de Kola.

CONCLUSIONS

I. — Pharmacie chimique

1° Le glycérophosphate de chaux peut être sans danger préparé dans toutes les officines.

2 Il existe vraisemblablement plusieurs variétés de glycérophosphates de chaux.

3o Il est possible de conserver longtemps des solutions titrées de glycérophosphates de chaux, en présence d'une quantité d'alcool insuffisante pour précipiter la variété de ce sel précipitable par l'alcool en excès.

4° Les liquides riches naturellement en acide citrique, ou acidifiés par cet acide, peuvent tenir en parfaite solution les glycérophosphates de chaux.

II. — Matière médicale

1° La facilité avec laquelle le commerce importe aujourd'hui les noix fraîches de Kola doit faire rejeter systématiquement l'usage des noix sèches.

2° Il est nécessaire de vérifier la nature des noix fraîches de Kola quant à leur teneur en éléments utiles.

3° Il est également nécessaire de trier soigneusement les noix fraîches de Kola pour rejeter les graines détériorées par certains insectes ou par des moisissures.

4° Les divers principes de la Noix de Kola, abstraction faite de ses principes alimentaires, concourent tous à son action thérapeutique, mais leur valeur paraît être par ordre : le Rouge de Kola, la Caféine et la Théobromine, le Tannin, etc.

5° Les principes médicamenteux de la Noix de Kola sont solubles dans l'alcool.

III. — Pharmacie Galénique

1° La préparation de choix de la Noix de Kola est le traitement des noix fraîches par l'alcool et l'addition de cette alcoolature à un vin de liqueur.

2° Il est possible d'associer dans une même préparation, sous forme soluble, les principes actifs de la Noix de Kola et le Glycérophosphate de chaux.

IV. — Thérapeutique

1° La Noix de Kola est réellement un médicament dit d'épargne, c'est-à-dire permettant un meilleur emploi des réserves alimentaires de l'économie; elle ralentit la désassimilation organique sans entraver les oxydations.

2° Le glycérophosphate de chaux constitue le médicament par excellence à opposer à toute déchéance organique et notamment à toute déchéance nerveuse.

3° La Noix de Kola et le Glycérophosphate de chaux sont deux médicaments qui se complètent et concourent l'un et l'autre à améliorer la nutrition générale et à régulariser toutes les fonctions organiques.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

DELSERIÈS. — Présence du phosphore dans la cérébrite. 1839.

PIORRY. — De l'emploi du phosphate de chaux en médecine.— *Gazette des Hôpitaux*. 1856.

CHAUMIER. — Etude chimique, hygiénique et médico-légale sur le phosphore. 1859.

BERTRAND. — Histoire médicale du phosphate de chaux. 1865.

GAULON. — Emploi thérapeutique du phosphate de chaux. 1866.

BYASSON. — Essai sur la relation qui existe à l'état physiologique entre l'activité cérébrale et la composition des urines. 1868.

GOMBEYRE-MORIS. — Emploi thérapeutique du phosphore. 1868.

SERCÉ. — Effets et indications du phosphore. 1869.

GAZEAU. — Pharmacologie du phosphore. 1870.

BORDENAVE. — Effets physiologiques et thérapeutiques des divers composés du phosphore. 1873.

LESTAGE. — Le phosphate de chaux. 1874.

LEMAIRE. — Le phosphore dans quelques affections nerveuses. 1875.

MIDRIN. — Le phosphate de chaux. Sa valeur thérapeutique. 1877.

ZUELZER. — Azote et phosphore urinaires, d'après WIRCHOWS Archives 1876.

TEISSIER. — Diabète phosphaturique. 1876.

LE MAOUT et DECAISNE. — Traité de botanique. 1876.

FLUCKIGER et HANBURY. — Histoire des drogues végétales. 1878.

MÉHU. — L'urine normale et pathologique. 1880.

HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN. — Des kolas Africains. 1883. *Journal de Pharmacie et de Chimie*.

LEBLOND. — Etude physiologique et thérapeutique de la caféine 1883.

COLOMBE. — La Coca. 1884.

MANNET. — La kola. Action physiologique. 1884.

CAUVET. — Eléments de matière médicale. 1886.

BERTHELOT et JUNGFLEICH. — Chimie organique. 1886.

CHODAT et GUYE. — Sur la Kola. Archives des sciences physiques et naturelles de Genève. 1886.

YVON. — Manuel d'analyse d'urine. 1888.

BOURGOIN. — Pharmacie galénique. 1888.

HECKEL. — *Bulletin de l'Académie de médecine*. Avril 1889.

BROWN-SEQUARD et D'ARSONVAL. *Archives de physiologie*. 1889-1891.

KOTLIAR. — Contribution à l'action physiologique de la kola. Nouveaux remèdes 1891.

Alexis JULIEN. — Loi de la position des centres nerveux. Académie des sciences, 6 avril 1891.

KNEBEL. — Kolanine. Apotheker Zeitung. Berlin, mars 1892.

MARIE. — Etude *expérimentale de l'action comparée du rouge de kola*, de la caféine et de la kola. 1892

HECKEL. — *Constitution chimique et action physiologique du rouge* de kola. Nouveaux remèdes 1892.

RETTERER. — Anatomie et physiologie animales. 1893.

HECKEL. — Les kolas Africains. 1893.

PASQUALIS. — Sulla utilita dell'acida fosfoglicerico. — Milan 1893. (Rép. Pharm.)

BRUNEAU. — La caféine dans certaines maladies infantiles. 1893.

DAVID. — La kola. 1893.

G. LE BON. — Les recherches récentes sur la noix de kola. *Revue scientifique*, octobre 1893.

A. ROBIN. — Des albuminuries phosphaturiques. Classification et traitement. (*Bull. Ac. Médec.*), décembre 1893.

Prosorowsky. — De l'influence du café et de quelques-uns de ses succédanés. N. R. 1893.
Portes et Prunier. — Du phosphoglycérate de chaux. — Bull. Soc. Pharmacie de Paris, mars 1894.
A. Robin. — Les glycérophosphates. — Communication à l'Académie de Médecine, avril 1894.
Fluckiger. — Contribution à l'histoire de la kola. 1894. — Répertoire de Pharmacie.
Bosredon. — Valeur thérapeutiqne des injections de phosphate de soude. 1895.
Planchon et Colin. — Les drogues simples d'origine végétale. 1895.
Margouliss. — Théobromine. 1895.
Gilbert de Chartres. — Pharmacie rétrospective. 1895. (Union pharmaceutique).
Benoit. — La cocaïne comme anesthésique local. 1895.
Portes. — Variations pondérales des principaux éléments urinaires sous l'influence du phosphoglycérate de chaux. 1895.
Merck. — Annales 1895. — Traduction Adamski.
Lambotte. — Préparation du glycérophosphate de chaux. Journal de Pharmacie d'Anvers 1895.
Gay. — Sur les préparations galéniques des glycérophosphates de chaux. *Nouveau Montpellier médical*, 1895.
Béhal. — Traité de chimie organique d'après les théories modernes. 1896.
A. Dohme et Engelhardt. — La noix de kola. *American Journal ot Pharmacy. Journal pharmacie et chimie* 1896.
Prunier. — Les médicaments chimiques. 1896.
Delage. — Les phosphoglycérates. 1896.
Siegfried. — Sur l'acide phosphocréatique. (*Bull. Soc. chimique.*) Janvier 1896.
Carles. — Pharmacologie des kolas. (*Bull. Soc. pharm.*) — Bordeaux 1896.
Charrin. — Leçons de pathogénie appliquée. 1897.
Dictionnaires de Jaccoud, Wurtz, Dechambre, Baillon.

Vu :
Le Doyen,
P. BROUARDEL.

Vu :
Le Professeur,
G. POUCHET.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

Angers-Paris. — Imp. G. Paré.